

Aus der Zweiten Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

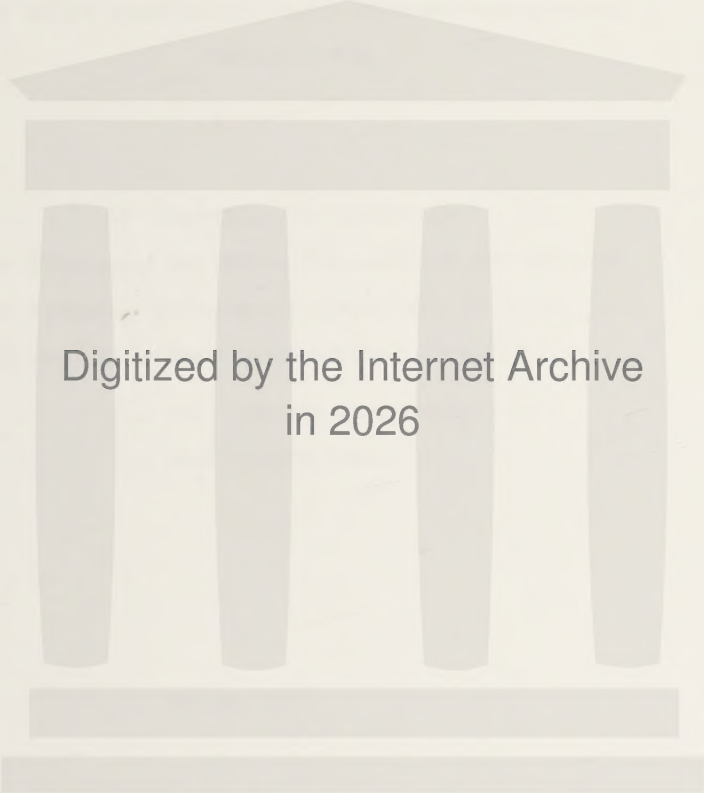
Häufigkeit und Prognose von akuten Vergiftungen
mit nicht parathionhaltigen phosphororganischen
Insecticiden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Irmgard Frohneberg-Heep
aus Limburg/Lahn

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Zweiten Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Häufigkeit und Prognose von akuten Vergiftungen
mit nicht parathionhaltigen phosphororganischen
Insecticiden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Irmgard Frohneberg-Heep
aus Limburg/Lahn

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. Straub
1. Gutachter : Professor Dr. med. J. Knolle
2. Gutachter : Professor Dr. med. H. P. Schuster

Irmgard Frohneberg - Heep
Am Gonsenheimer Spieß 8
6500 Mainz

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

<u>I. Einleitung</u>	Seite
1. Anwendungsbereich und Nutzen der Insecticide, Gefahr des Mißbrauchs	1
2. Aufbau der phosphororganischen Insecticide	3
3. Funktion von Acetylcholin und Acetylcholin- esterase im Organismus	5
4. Angriffspunkte der Insecticide und Symptomatik der Vergiftung beim Menschen	6
5. Toxizität der verschiedenen nichtparathion- haltigen phosphororganischen Insecticide	11
<u>II. Patienten</u>	
1. Patientengut der Mainzer Universitätsklinik von 1966 - 1975	14
2. Vergiftungen mit nichtparathionhaltigen phos- phororganischen Insecticiden:	
a) Metasystox	20
b) Roxion	22
c) E 605 Staub	24
d) Dimecron	25
e) Dipterex	27
f) Gusathion	29
g) Triamphos	30
h) Nexion	31
i) PD ⁵	32
j) Nuvacron	32

<u>III. Ergebnisse</u>	Seite
1. Vorbehandlung außerhalb der Mainzer Universitätsklinik	34
2. Therapie der Vergiftungen und Krankheitsverlauf:	35
a) Atropin	35
b) Überwachung der Atemfunktion	37
c) Toxogonin	38
A) Anzahl der mit Toxogonin behandelten Patienten	38
B) Wirkungsweise des Toxogonins	39
3. Laborchemische Parameter	40
a) Bestimmung der Butyrylcholinesterase als Maßstab zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes	40
b) Bestimmung der Acetylcholinesterase als Maßstab der Toxogoninwirkung	41
4. Abhängigkeit des Vergiftungsbildes von Giftaufnahme - Erstbehandlung - Bewußtseinslage bei Klinikaufnahme	42
5. Komplikationen	43
Diskussion	50

I. EINLEITUNG

1. Anwendungsbereich und Nutzen der Insecticide

Der Kampf gegen Insekten beginnt nicht erst in der Zeit der Industrialisierung der Gegenwart, sondern hat eine lange Vorgeschichte. Sie ist - unter anderem - begründet in den vielen Zoonosen, die es bereits in früheren Jahrhunderten gab und als deren Ursache bzw. Überträger zunehmend - besonders im 19. und 20. Jahrhundert - Insekten erkannt wurden. Für ein früheres Zeitalter waren Schwärme dieser Lebewesen eine Lebensgefahr, da sie die Nahrungsmittelversorgung der Menschen akut gefährdeten. Es ist daher einleuchtend, daß der technische Fortschritt Methoden der Insektenvernichtung suchte und fand, die die Bedrohung der Menschen durch Seuchen oder Vernichtung der Ernte auf ein Minimum reduzierten. Für die Entwicklung der sogenannten Insecticide war auch der wirtschaftliche Nutzen bedeutsam.

Das schnelle Wachstum der Menschheit bewirkte eine massive Steigerung des Nahrungsbedarfes. Da nur etwa 1/3 der Menschheit ausreichend mit Nahrungsmitteln versorgt ist, erscheint der Versuch, mittels Chemikalien die Gefährdung der Nahrungsmittelproduktion durch Schädlinge zu vermindern, gerechtfertigt. Für Entwicklungsländer mit Hunger - und Seuchen - gebieten waren und sind diese Insecticide lebensnotwendig.

Die Landwirtschaft der Industrieländer benötigt die Insecticide dringend. Die zunehmende Anforderung an die Steigerung der Nahrungsmittelproduktion in Menge und Güte, sowie der enorm harte Konkurrenzkampf innerhalb dieses Marktsektors, läßt sicher keinen der Nahrungsmittelproduzenten auf die Anwendung dieser Chemikalien verzichten.

Anstelle der früher verwendeten hochgiftigen Schädlingsbekämpfungsmittel (z. B. arsenhaltige Spritzmittel) wurden neue sogenannte Kontaktgifte entwickelt, zu denen auch eine Anzahl von organischen Phosphorsäureestern gehört, die auch beim Warmblüter eine hohe Toxizität besitzen (11). Vor und während des zweiten Weltkrieges wurden auch verschiedene leicht flüchtige Stoffe als chemische Kampfmittel erprobt (" Nervengas "), in ihrer Bedeutung jedoch wohl überschätzt. (11). Toxikologisch bedeutend wurden Insecticidvergiftungen durch ihre Anwendung in suicidalen Absicht, bzw. bei Tötungsdelikten.

Entsprechend treten je nach Bevölkerungsstruktur gehäuft accidentelle und in suicidalen Absicht vorkommende Insecticidvergiftungen auf, die für die Medizin zu einem schweren therapeutischen Problem werden können.

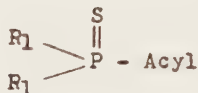
2. Aufbau der phosphororganischen Insecticide

Die Weiterentwicklung der Insecticide zielt darauf hin, Mittel und Stoffe zu finden, die eine große Toxizität für den Kaltblüterorganismus haben, für den Warmblüter und bestimmte Nutzinsekten jedoch unschädlich sind. Die Tendenz in der Entwicklung von Insecticiden geht dahin, "die allgemein giftigeren Phosphorverbindungen durch biologisch selektiv wirkende zu ersetzen" (11). Außerdem müssen sie schnell abgebaut werden, um eine Speicherung und Cumulation im Organismus zu verhindern.

Es gibt inzwischen eine Vielzahl von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln. "All dies Präparate unterscheiden sich nach ihrer chemischen Zusammensetzung, ihren physikalischen Eigenschaften und ihrer physiologischen Wirkung. Gemeinsam ist ihnen, daß sie alle biologisch hochwirksame Stoffe darstellen" (25).

Nach den Vergiftungserscheinungen und dem Wirkungsmechanismus unterscheidet man Cholinesterasehemmstoffe, Stoffwechsel- und Ätzgifte, sowie neurotrope Gifte. Außerdem werden sie nach ihrer chemischen Zusammensetzung und Struktur eingeteilt (25), wie z. B. die großen Gruppen der organischen Phosphorverbindungen, chlorierten Kohlenwasserstoffe, Carbamate u.s.w.. Die organischen Phosphorverbindungen zählen zu den Cholinesterasehemmstoffen (25). Sie leiten sich von der Ortho-, Thio- und Pyrophosphorsäure sowie Phosphorsäurederivaten ab.

Sie weisen alle eine ähnliche chemische Grundstruktur auf, worauf auch der einheitliche Wirkungsmechanismus beruht (51).



Sie erfüllen - nach Schrader (1957) - folgende Voraussetzung (11) :

1. 5 - wertiger Phosphor als Zentralatom
2. am Zentralatom doppelt gebundener Sauerstoff oder Schwefel
3. zwei Alkyl- oder Alkoxyl-Reste oder auch zwei basische Reste, wie z. B. die Reste von sekundären Basen können am Phosphor gebunden sein.
4. Für die fünfte Valenz des Phosphors muß ein acider Rest übrig bleiben.

Bei den parathionhaltigen Insecticiden sind die beiden Alkylreste Äthylgruppen und der Acylrest ist ein Paranitrophenol (27).

Die Wirkstoffe sind meist wasserunlöslich jedoch lipoidlöslich, sowie in organischen Lösungsmitteln gut löslich.

Im alkalischen Milieu werden sie meist schnell hydrolysiert (11).

Im Gegensatz zu anderen Insecticiden wie z. B. DDT werden sie in Pflanzen und Lebewesen schnell abgebaut, sodaß keine Speicherung erfolgen kann.

Die Alkylphosphate werden in der Schädlingsbekämpfung als Fraß-, Kontakt- und Inhalationsgifte verwandt. Sie sind mehr oder weniger alle auch für den Menschen toxisch.

3. Funktion von Acetylcholin und Acetylcholinesterase im Organismus

Die phosphororganischen Insecticide gehören zur Gruppe der Cholinesterasehemmer. Die Acetylcholinesterase wird zur enzymatischen Hydrolyse von Acetylcholin benötigt. Acetylcholin ist Überträgerstoff

- a) an den prä- und postganglionären parasymphatischen Fasern
- b) an den präganglionären sympathischen Fasern
- c) an den sympathisch vegetativen Fasern
- d) und an der motorischen Endplatte.

Acetylcholin ist außerdem Überträgerstoff an den Synapsen im ZNS. Es wird in Granula an den Nervenendigungen gespeichert, durch Nervenimpulse freigesetzt und diffundiert zu den Rezeptoren in der postsynaptischen Membran. Es erhöht sich dort die Permeabilität für bestimmte Ionen und löst ein Aktionspotential aus (4). Das Acetylcholin wird sofort durch die Acetylcholinesterase in Cholin und Essigsäure gespalten. Man unterscheidet zwei verschiedene Cholinesterasetypen: Die Erythrocytenacetylcholinesterase, die eine hohe Affinität zu Acetylcholin hat, wird auch "echte" Cholinesterase genannt. Sie kommt hauptsächlich im Nervengewebe und Erythrocyten vor.

Die unspezifische oder Pseudocholinesterase (Butyrylcholinesterase) kommt in verschiedenen Organen wie Leber, Darmschleimhaut, Pankreas und Serum vor.

Sie spalten außer Acetylcholin noch andere Ester (52). Die Hemmung des Acetylcholinabbaus durch Alkylphosphate bewirkt eine Anreicherung von Acetylcholin. Es kommt zu einer endogenen Acetylcholinvergiftung in den betreffenden Organen (11). Im Gegensatz zu den anderen bekannten Esteraseblockern wie z. B. Eserin und Prostigmin, die sich nach einiger Zeit wieder von dem Enzym lösen, gehen die Alkylphosphate eine chemische Verbindung mit der Cholinesterase ein, die das Enzym irreversibel blockiert (11).

4. Angriffspunkte der Insecticide und Symptomatik der Vergiftungen beim Menschen

Entsprechend den verschiedenen Angriffspunkten lassen sich die Vergiftungssymptome in 3 große Gruppen einteilen:

1. muskarinartige
2. nicotinartige
3. zentrale Symptome (27)

(Siehe hierzu auch Tabelle I).

Die Wirkung des parasympathischen Nervensystems betrifft die Tränen- und Speicheldrüsen, die glatte Muskulatur des Magen- Darm- Traktes, der Bronchien und des Auges, sowie den Sinusknoten des Herzens. Die vermehrte Speichelsekretion und der Bronchospasmus sind mit verantwortlich für das Atemnotsyndrom, welches das lebensbedrohliche Krankheitsbild bestimmt. Die Miosis ist eines der Leitsymptome. Jedoch fehlt sie bei 20 % der Fälle oder es liegt sogar eine Mydriasis vor (22). Eine Bradykardie und Hypotonie wird nicht immer bei Alkylphosphatvergiftungen gefunden.

Tabelle I . Symptome der Vergiftung - Übersicht über die
drei Gruppen von Symptomen bei Vergiftungen mit
Organphosphaten vom Typ des E 605 (nach Grob, 1963)(17).

1. Muskarinartige Symptome

a) nach lokaler Exposition

Pupillen	maximale Miosis, manchmal ungleich
Ziliarkörper	Stirnkopfschmerz, Akkommodations- spasmus, undeutliches Sehen, gelegent- lich Übelkeit und Erbrechen
Konjunktiva	Hyperämie
Nasenschleimhaut	Hyperämie, vermehrte Sekretion
Bronchialbaum	Beklemmung, verlängerte und gienmen- de Expiration, Husten
Schweißdrüsen	Schwitzen an der Expositionsstelle

b) nach Resorption und Verteilung im Organismus

Bronchialsystem	Beklemmungsgefühl, verlängerte und gierende Expiration, Dyspnoe, Schmer- zen, vermehrte Bronchialsekretion, Husten, Lungenödem, Zyanose
Magen und Darm	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Schmerzen, epigastrische und retrosternale Druckschmerzen (Kardiospasmus), Sodbrennen, Auf- stoßen, Durchfall, Tenesmen, Stuhl- inkontinenz
Schweißdrüsen	Schweißausbruch, profuses Schwitzen
Speicheldrüsen	vermehrter Speichelfluß
Tränendrüsen	vermehrter Tränenfluß
Herz	leichte Bradykardie
Pupillen	Miosis, gelegentlich ungleich
Ziliarkörper	verschwommenes Sehen
Blase	Polyurie, Harninkontinenz

2. Nikotinartige Symptome

quergestreifte

Muskulatur

rasche Ermüdbarkeit, leichte Schwäche
Muskelzuckungen und Zittern, Krämpfe
allgemeine Schwäche, periphere Atem-
lähmung, Dyspnoe, Zyanose

sympathische

Blässe, gelegentliche Blutdruckerhö-
hung, Hyperglykämie, Glukosurie

3. Zentralnervöse

Symptome

Schwindel, Angst, Erregung, Unruhe
emotionale Labilität, Übertriebenes
Träumen und Angstträume, Schlaflosig-
keit, Kopfschmerz, Tremor, Apathie,
Benommenheit, Konzentrations- und Er-
innerungsschwäche, Verwirrung, ver-
waschene Sprache, Bewußtlosigkeit mit
Areflexie, Cheyne-Stokes-Atmung,
Krämpfe, Depressionen von Kreislauf-
und Atemzentrum

Manchmal wird eine Tachykardie beschrieben, die als
Ausdruck eines besonders schweren Vergiftungsbildes ge-
wertet wird (6), (44), (51).

Dies wird durch die nicotinartigen Wirkungen - besonders an
den Ganglien des Nebennierenmarkes - erklärt, die zu einer
vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen führen (41).
Tatsächlich hat man bei Alkylphosphatvergiftungen erhöhte
Katecholaminspiegel im Blut gefunden (41). Die Erregung der
acetylcholinempfindlichen Ganglien des adrenergen Nervensystems
löst die nicotinartigen Symptome aus. Die Acetylcholinanhäuf-
ung an der motorischen Endplatte bewirkt, zu Beginn der Ver-
giftung, Muskelfibrillationen, besonders der Gesichts- und
Thoraxmuskulatur. Später kommt es dann zur Dauerdepolarisation
der postsynaptischen Membran, und damit zur Muskellähmung, die
besonders - und frühzeitig - das Zwerchfell betrifft (41).

Neben der Bronchoconstriktion, der Speichelsekretion und der Zwerchfelllähmung führt eine Schädigung des Atemzentrums zu einer Verstärkung der Atemnot (41).

Als weiteres Zeichen der ZNS - Beteiligung fällt eine zunehmende Bewußtseinseintrübung, bis hin zum Koma, auf. Das EEG ist verändert und ähnelt dem von gesunden Personen im entspannten Zustand (41).

Diese muscarin- und nicotinartigen, sowie die zentralnervösen Symptome, bestimmen das Bild der Alkylphosphatvergiftung. Die Atemnot und die meist drohende Atemlähmung sind jedoch die hervorstechendsten Symptome bei schweren Vergiftungen. Der Schweregrad der Vergiftung entspricht in den meisten Fällen der Hemmung der Cholinesterase.

Man kann die Vergiftungen in leichte, mittelschwere oder schwere Intoxicationen einteilen (41).

Leichte Intoxication (ACHE 60 % - 40 % der Norm) :

Sie ist Überwiegend durch muscarinartige Symptome gekennzeichnet: Schweißneigung, verstärkter Speichelfluß, Kopfschmerzen, evtl. Sehstörungen, Schwindel und Übelkeit.

Mittelschwere Intoxication (ACHE 40 % - 20 % der Norm) :

Die oben genannten Beschwerden sind verstärkt, besonders unangenehm werden Engegefühl in der Brust, allgemeine Muskelschwäche, evtl. Muskelfibrillationen (nicotinartig) empfunden. Die Artikulation ist erschwert. Es treten krampfartige Leibschmerzen auf, die vom Erbrechen und Durchfällen begleitet sein können.

Schwere Intoxication (ACHE 20 % - 0 % der Norm) :

Im Vordergrund steht ein Atemnotsyndrom. Es ist durch mindestens vier verschiedene Komponenten bedingt und stellt für den Patienten eine vitale Bedrohung dar.

Wie oben beschrieben, sind diese Komponenten Bronchokonstriktion, Sekretion in die Bronchiallumina, partielle oder totale Lähmung der Atemmuskulatur und im weiteren Verlauf auch zentrale Atemlähmung (41). In der englischen Literatur ist eine ähnliche Einteilung der Schweregrade der Alkylphosphatintoxication zu finden. Diese Einteilung unterscheidet sich durch eine etwas abweichende Zuordnung der Cholinesteraseaktivität in Prozent der Norm zu dem jeweiligen Schweregrad der Vergiftung (35).

Außerdem ist die Gruppe der latenten Vergiftungen, die oft bei erniedrigter Cholinesteraseaktivität keinerlei klinische Symptome bieten, mit einbezogen (35).

Vergiftungsgrade :

latent	Cholinesteraseaktivität 10 % - 50 %
leicht	Cholinesteraseaktivität 20 % - 50 %
mittelschwer	Cholinesteraseaktivität 10 % - 20 %
schwer	Cholinesteraseaktivität 10 % - 0 %

Bei chronischen Alkylphosphatvergiftungen sind Cholinesteraseaktivitäten unter 5 % der Normaktivität gefunden worden, ohne daß ein lebensbedrohliches Krankheitsbild bestanden hätte (32). Die Korrelation zwischen Hemmung der Cholinesterase und Schwere des Krankheitsbildes ist nur zu Beginn der Vergiftung exakt aufzustellen, da oft noch eine Hemmung der Cholinesterase nach Verschwinden der Krankheitssymptome besteht (35).

5. Toxizität der verschiedenen nicht parathionhaltigen phosphororganischen Insecticide

Die verschiedenen phosphororganischen Insecticide besitzen eine für Menschen und Tiere unterschiedliche Giftigkeit (25). Die Toxizität wird an Tieren gemessen. Eine möglichst gleichartige Gruppe einer Tierspezies wird unter den gleichen Bedingungen mit dem Insecticid in Kontakt gebracht. Die Menge, die nach einmaliger Applikation 50 % der Tiere tötet, wird LD₅₀ genannt.

Die LD₅₀ ist keine absolute Größe, sondern unterliegt Schwankungen, die sowohl den einzelnen Tieren als auch von der Giftart abhängt (25). Die Toxizität ist nicht mit der Gefährlichkeit eines Stoffes zu verwechseln. Die Gefährlichkeit ist abhängig von der Flüchtigkeit, dem Fehlen von Geruch, der leichten percutanen Aufnahme und der Cumulationsneigung.

Die Toxizität an Hand der LD₅₀ Bestimmungen an Ratten, sowie der chemische Name, werden im folgenden von den bekanntesten in Deutschland gebräuchlichen nicht parathionhaltigen Insecticiden aufgeführt (25).

Tabelle II

Handelsname	chemischer Name	orale LD ₅₀
Dipterex	Trichlorfon	450 - 625 mg/kg
E 605 Staub	Parathion-methyl	2 g/kg
Gusathion MS	Azin-phos-methyl, Deme- ton-S-methylsulfon	
Metasystox R	Demeton-S-methyl- sulfoxid	37,5 mg/kg
Nexion	Bromophos	3,75 - 6,1 g/kg

Handelsname	chemischer Name	orale LD ₅₀
Nuvacron	Monocrotophos	20 mg
PD ₅	Mevinphos	4 - 7 mg/kg
Phosphamidon	Phosphamidon	16 - 20 mg/kg
PFU 26	Triamphos	20 - 32 mg/kg
Roxion	Dimethoat	150 - 425 mg/kg

Diese Werte können nur als Anhaltspunkte für Vergiftungen beim Menschen gelten, da die Enzymsysteme von Menschen und Ratten voneinander abweichen (19).

Einige Autoren, die die akute toxische Wirkung der Alkylphosphate im Tierversuch studiert haben, halten den Menschen für 10 mal empfindlicher bezüglich der toxischen Wirkung als die Ratte (29). Man muß also überlegen, ob die LD₅₀ Bestimmungen an Ratten für den Menschen als Maßstab dienen können, da die Ratten über ein anderes Enzymmuster als der Mensch verfügen. Auch die Cholinesterase weist bezüglich ihrer Verteilung und Menge große Unterschiede von Spezies zu Spezies auf (19).

Im folgenden sind auf Grund von Erfahrungswerten Näherungswerte der Dosis minima letalis des Menschen angegeben (22).

Tabelle III

Lethal dose for different phosphostigmines

Common name	Trade name (of table 1.1)	Lethal dose (adults)
Azinphos-methyl	Gusathion	0,2 g
Diazinon	Basudin	3,0 g
Dibrom	Alvora-P	5,0 g
Dichlorvos	Dedevap	0,5 g
Dimethoat	Muscatox	5,0 g
Fenitrothion	Folithion	3,0 g
Fenthion	Baytex fly poison	4,0 g
Formothion	Anthio	3,0 g
Mevinphos	Phosdrin	0,1 g
Oxydemeton-methyl	Metasystox S-0	2,0 g
Methylparathion	Bladen powder	0,3 g
Phosphamidon	Ortho Dimecron	0,2 g
Ronnel	Nankor	10,0 g
Sulfotepp	Bladen smoke tablet	0,2 g
Thiometon	Ekatin	2,0 g
Trichlorfon	Tugon	6,0 g

II. Patienten

1. Patientengut der Mainzer Universitätsklinik von 1966 - 1975

In der Zeit von 1966 - 1975 wurden im Krankengut der Medizinischen Klinik der Mainzer Universität 2.211 exogene Vergiftungsfälle registriert. In die Zahl dieser Vergiftungsfälle gehen Arzneimittelüberdosierungen (z. B. Digitalis-intoxicationen), Arzneimittelvergiftungen und andere mehr mit ein. Der Anteil der Alkylphosphatvergiftungen beträgt, bei 98 Vergiftungsfällen, 4,5 %.

Die größte Anzahl dieser Vergiftungsfälle wurde in den Monaten Juni und Juli verzeichnet, was mit der saisonbedingten Anwendung von Insecticiden in der Landwirtschaft zusammenhängt. Von der Gruppe der Alkylphosphate kann man die nicht-parathionhaltigen phosphororganischen Insecticide abtrennen. Die Anzahl dieser Intoxicationen belief sich auf 45, was einen Anteil von 2,03 % an der Gesamtzahl der Vergiftungsfälle entspricht.

Während in den Jahren 1966 - 1970 bei 27 Vergiftungen mit parathionhaltigen Insecticiden 19 nicht parathionhaltige Alkylphosphatvergiftungen verzeichnet wurden, registrierte man in der Zeit von 1971 - 1975 je 26 Vergiftungsfälle durch phosphororganische Insecticide, die parathionhaltig bzw. nicht parathionhaltig waren.

Die relativ große Anzahl der Vergiftungen mit Insecticiden ist auf die wirtschaftliche Struktur des Einzugsgebietes zurückzuführen, in welchem der Anbau von Obst, Wein und Gemüse eine große Rolle spielt (26). Somit hat gerade in diesem Gebiet ein größerer Personenkreis Zugang zu Insecticiden und dadurch die Möglichkeit, Schädlingsbekämpfungsmittel z. B. zu suicidalen Zwecken zu mißbrauchen. In der Universitätsklinik in Köln wurden z. B. in 16 Jahren nur 60 Alkylphosphatvergiftungen behandelt (31).

Von den 45 Vergiftungsfällen mit nicht parathionhaltigen Insecticiden, die in der Mainzer Universitätsklinik behandelt wurden, waren nur 4 accidentell bedingt, was durch die verbesserte Aufklärung über die Anwendung der Schädlingsbekämpfungsmittel erklärt werden kann. Von den 45 Patienten, die eingeliefert wurden, hatten 18 direkt beruflich mit Insecticiden Kontakt, oder leicht Zugang zu diesen Stoffen (z. B. auch Hausfrauen). Sämtliche Vergiftungen in suicidalen Absicht wurden durch perorale Aufnahme herbeigeführt.

Vergiftungsfälle mit folgenden nicht parathionhaltigen Phosphorverbindungen wurden auf der Intensivstation der Mainzer Universitätsklinik aufgenommen (Tab. IV):

Tabelle IV:

n = Anz.d.Pat. Vergiftungen durch nicht parathionhaltige Insecticide

21	Metasystox
11	Roxion
2	Triamphos
2	Dipterex
2	Phosphamidon
2	Gusathion
2	E 605 Staub
1	Nexion
1	PD _r
1	Nuvacron

Tabelle V:

Nr.	Fall	Name	G	Alter	Jahr	Insecticid	Form.	Vergift.		Menge	Tage In- tensivst.	Tage insg.	Tage Std.	Atropin Tage Std.	Beatmung Tage Std.
a	1	B.P.	m	18	68	Metasystox	p.o.	?	?	?	1	1	11	-	-
	2	F.H.	m	56	73	"	p.o.	?	?	?	17	24	16	17	-
	3	G.D.	m	33	75	"	p.o.	?	?	?	4	9	7	-	-
	4	H.T.	m	65	70	"	p.o.	?	?	?	17	10	5	-	-
	5	K.E.	m	52	75	"	p.o.	1 Schluck			12	15	14	-	-
	6	K.K.	m	52	75	"	p.o.	"			17	17	13	12	13 1/2
	7	M.H.	m	31	67	"	p.o.	?			17	21	11	11	-
	8	M.R.	m	30	69	"	p.o.	11 Körgl.			9	9	8	-	2
	9	P.A.	m	45	71	"	p.o.	1 Schluck			18	46	18	-	-
	10	R.H.G.	m	39	74	"	p.o.	8 ml			24	24	8	-	-
	11	R.G.	m	35	74	"	p.o.	?			28	17	6	-	-
	12	S.H.	m	38	69	"	p.o.	?			26	46	25	-	-
	13	S.E.	m	39	71	"	p.o.	100 ml			13	18	15	-	-
	14	S.O.	m	51	67	"	p.o.	50 ml			29	46	25	-	-
	15	S.O.	w	21	74	"	p.o.	1 Weingl.			3	3	-	-	2
	16	S.E.	m	27	66	"	p.o.	1 Schluck			11	18	10	-	-
	17	St.K.	m	26	70	"	p.o.	20 ml			15	16	8	-	-
	18	W.S.	w	22	73	"	p.o.	3-5 Tr.			12	12	12	-	8
	19	W.H.	m.	27	75	"	p.o.	?			7	15	14	-	-
	20	G.K.	m	27	75	Rotenon Ul- tracid	p.o.	?			1	1	-	24	1
b	21	G.H.	m	49	75	Metasystox	p.o.	?			8	16	12	-	-
	22	B.W.	w	35	70	Roxlon	inhal.	?			-	6 h	1 1/2	6	-
	23	B.V.	m	67	69	"	p.o.	?			36 h	36 h	1 1/2	-	-
	24	D.D.	m	30	71	"	p.o.	1 Schluck			-	21/2	1 1/2	-	1
	25	G.G.	w	35	73	"	p.o.	1 Teel.			2	10	auswärtig?	-	-

Legende: acc = accidentell,

E = Entlassen

BUCHE = Butyrylcholinesterase

G = Geschlecht

p.c. = percutan

p.o. = per os

Nr.	Fall	Name	G	Alter	Jahr	Insecticid	Vergift. Form	Menge	Tage In-		Tage Atropin		Beatmung	
									tensivst.	ins.	Tage Std.	Tage Std.	Tage Std.	Tage Std.
b	26	H.J.	m	57	73	Roxion	p.o.	20 ml	-	2 1/2	-	1	-	-
	27	L.E.	m	49	72	"	p.o.	?	6	6	-	1	-	-
	28	L.K.	m	41	70	"	p.o.	50-100ml	4 h	-	1/2	-	-	-
	29	A.O.	m	60	66	" + Alkoh.	p.o.	125ml	4	4	-	-	-	-
	30	R.C.	w	67	74	"	p.o.	100 ml	11	16	4	-	8	-
	31	S.R.	m	40	70	"	p.o.	?	7	15	8	-	7	-
	32	W.A.	m	27	67	"	p.o.	40-50 ml	-	1	-	10	-	-
c	33	G.U.	w	35	74	E605Staub	p.o.	1/2 Dose	15 h	15 h	-	1 1/2	-	-
	34	L.H.	m	42	74	"	"	-	2	2	-	-	-	-
d	35	G.G.	m	47	74	Dimecron	p.o.	50 ml	-	8	4	-	-	-
	36	St.H.	w	54	74	" combi	p.o.	?	11	11	8	-	5	-
e	37	H.W.	m	31	71	Dipterex(MR)	p.o.	1 Schluck	2	7	2 1/2	5	-	-
	38	W.H.	m	39	73	"	p.o.	40 ml	2	7	-	-	-	-
f	39	K.E.	m	24	66	Quasaphion	p.o.	?	5	5	5	-	2	-
	40	W.A.	m	20	70	Mephyt accinalliert	p.o.	?	-	1	1	-	-	-
g	41	P.H.	m	40	69	Triamphos	p.o.	250 ml	20	29	16	-	13	-
	42	R.N.	m	26	75	"	p.o.	100 ml	5	8	5	-	-	-
h	43	K.H.	m	24	68	Nexion	p.o.	?	4	4	-	-	-	-
i	44	K.J.	m	34	69	PD5	p.c.acc	wenig	einig.	Std.-	-	-	-	-
	45	W.N.	m	51	74	Nuvacron	p.o.	?	10	10	7	-	3	-

Bewußtseinslage			Zeit bis		Toxogonin Atropin BUCHE erniedrigt unter Tage		
Ausgang bei Einlieferung			Erstbeh. Komplikationen		mg 0,1 U/ml 0,1 1,0 1,5 U/ml		
					mg	+	Werte um 0,1
28 verst.	Koma	4 1/4 Std.	Bradycardie	1 ml	32,5	+	
29 E	somnolent	2 1/2 Std.	-	-	16,5	-	
30 E	Koma	?	beginn. Lungenöd.	-	64,5	-	2 6
31 E	Koma	3/4 Std.	-	2 Amp.	41	-	4 4
32 E	klar	3 Std.	-	-	13	-	- 1.98
33 E	klar	?	-	-	0,5	-	- 1.65
34 PSE	klar	1/2 Std.	-	1 Amp.	17,5	-	- 2.52
35 PSE	somnolent	30 Min.	-	1 Amp.	181	-	- 3 3
36 E	Koma	2 1/2 Std.	-	2 Amp.	41	-	- 2 3
37 E	klar	?	-	1 Amp.	1,5	-	- -
38 E	klar	45 Min	Alkoholab.	-	10	-	- 2 3
39 PS	klar	?	-	4 Amp.	66,5	-	- 4 5
40 E	klar	?	-	-	2,5	-	nur Wert b. 2,2
41 E	somnolent	1 Std.	Aspirationspneumonie	3 Amp.	262,8	+	
42 E	klar	1 1/4 Std.	-	-	178	-	2 10 12
43 E	klar	45 Min.	-	-	-	-	- 3 5
44 E	klar	?	-	-	-	-	- 2 3
45 PS	somnolent	15 Min.	-	2 Amp.	51,5	+	nur Wert 3,3
						2	4 8

2. Vergiftungen mit nichtparathionhaltigen phosphororganischen Insecticiden

a) Gruppe der Metasystoxvergiftungen (Demeton - S - methylsulfoxid)

Die Patienten mit Metasystoxvergiftungen stellen mit 21 Vergiftungsfällen die größte Gruppe dar. (s. Tab. V a).

Bei Vergiftungen mit Metasystox treten die auf die Vergiftung zurückzuführenden Symptome oftmals erst nach einer gewissen Latenzzeit auf. So mußten einige Patienten trotz anfänglich geringer Symptomatik und klarer Bewußtseinslage bis zu 19 Tagen behandelt werden (26).

Von den 21 Patienten mit Metasystoxvergiftungen wurden 9 Patienten bei klarem Bewußtsein eingeliefert, 8 Patienten somnolent und 4 Patienten komatös. Mit dieser verschiedenen, schweren Vergiftungssymptomatik bei der Aufnahme, korreliert die Liegedauer.

1. Die Verweildauer auf der Intensivstation betrug bei den Patienten, die in klarem Bewußtsein eingeliefert wurden, zwischen 1 und 15 Tagen.
Die Cholinesterase war bei 8 Patienten unter 1 U/ml erniedrigt.
2. Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug für somnolent eingelieferte Patienten zwischen 0 und 25 Tagen.
3. Die Liegedauer, der im Koma eingelieferten Patienten betrug zwischen 17 und 29 Tage, wobei ein Patient, der schon nach einem Tag verstorben ist, nicht mit einbezogen wurde. Er hatte außer Metasystox noch andere Insecticide eingenommen.

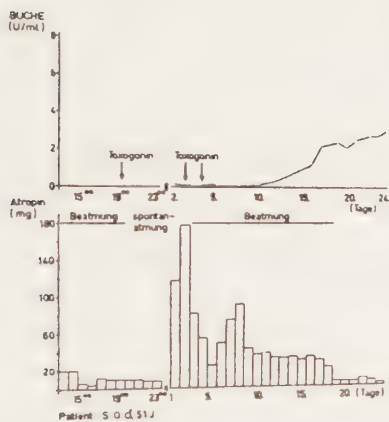


Abb. 1

Atropingabe, Beatmungsdauer, Toxogoningabe und Cholinesterasewerte im Blut bei einer Metasystoxvergiftung.

Während des Klinikaufenthaltes wurde bei Gruppe 1 zwischen 6 mg und 887 mg; bei Gruppe 2 zwischen 11 mg und 384,5 mg und bei der Gruppe 3 zwischen 23 mg und 1062,5 mg Atropin benötigt.

Die größte Atropinmenge mußte in den meisten Fällen am 2. und 4. Tage gegeben werden, was durch eine Verschlimmerung der Vergiftungssymptomatik bedingt war. Ein Patient benötigte innerhalb von 25 Tagen eine Dosis von 1062,5 mg Atropin.

Metasystox gehört nach Zech, Erdmann u.a. zu der Gruppe von Insecticiden, die durch eine Oximtherapie gut antagonistisch beeinflußt werden können (57).

13 Patienten mit Metasystoxvergiftungen wurden in den ersten 1 - 2 Tagen mit Toxogonin bzw. PAM, ein Patient sogar über 4 Tage mit Toxogonin behandelt (Abb. 1).

Bei einigen Patienten (Nr. 14, 18, 19) kam es nach der Oximgabe zu einer leichten Besserung der Symptomatik. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Zustand der Patienten jedoch wieder, was wohl durch die Nachresorption aus dem Magen-Darmtrakt und die Umverteilung aus dem Fettgewebe erklärt wird. Konzentrationen von 10^{-8} - 10^{-4} g/ml Demeton - S wurde in der Magenflüssigkeit von verschiedenen Patienten bestimmt. Bei einigen Patienten wurde die Konzentration von Demeton - S im Plasma bestimmt. Sie lag zwischen 10^{-6} g/ml am ersten Tage und 10^{-8} g/ml am fünften Tage.

Beispiel: R.G. 05.05.38, bei Aufnahme klar, 2 Stunden später somnolent, 8 Tage Liegedauer auf der Intensivstation, mußte über 5 Tage beatmet werden.

Konzentration von Demeton - S im Plasma

Tag der Giftaufnahme	7,16 · 10 ⁻⁶	g/ml
1.Tag nach "	1,99 · 10 ⁻⁶	g/ml
2. " " "	1,46 · 10 ⁻⁷	g/ml
3. " " "	2,52 · 10 ⁻⁸	g/ml
5. " " "	2,5 · 10 ⁻⁸	g/ml

Die Konzentration der ACHE betrug:

Zeit	Vollblut	Plasma	Erythrocyten	Muskel
1. Tag n. Giftaufn.	0,1 U/ml	0,1 U/ml	0,1 U/ml	0,0 U/ml
5. " "	0,36 U/ml	0,4 U/ml	0,65 U/ml	

Die Normalwerte betragen:

Vollblut	Plasma	Ery	Muskel
5,23 U/ml	1,62 U/ml	12,14 U/ml	1,30 U/ml

Bei 11 Patienten traten erhöhte Blutzuckerwerte auf, die mit einer Glucosurie verbunden waren. Erhöhte Transaminasen weisen bei 20 Patienten auf die Möglichkeit einer Leberschädigung hin. Bei fünf Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Bei allen fünf Patienten wurde entweder eine toxische reaktive Hepatitis oder eine geringgradige Verfettung festgestellt. Von diesen fünf Patienten sind drei Patienten mit Toxogonin behandelt worden.

b) Gruppe der Roxionvergiftungen (Dimethoat)

Vergiftungen mit Roxion (Dimethoat) bilden mit 11 Vergiftungsfällen die zweitgrößte Gruppe (siehe hierzu Tabell V b).

In dieser Gruppe verstarben innerhalb der ersten 6 Tage 3 Patienten an akutem Herz- und Kreislaufversagen.

Bei Einlieferung in die Klinik waren 4 Patienten bei klarem Bewußtsein (das entspricht ca. 36 %) und 5 Patienten wurden im Koma eingeliefert (das entspricht ca. 45 %). Nur zwei Patienten waren bei ihrer Einlieferung in somnolentem Zustand. Die Liegezeit auf der Intensivstation betrug

- 1) bei den bewußtseinsklar eingelieferten Patienten zwischen 0 und 2 Tagen
- 2) bei den somnolent eingelieferten Patienten zwischen 36 Stunden und 4 Tagen
- 3) bei den im Koma eingelieferten Patienten zwischen 0 und 11 Tagen.

Die durchschnittliche Atropinmenge betrug bei der 1. Gruppe 3,5 mg
bei der 2. Gruppe 20,5 mg
und bei der 3. Gruppe 211,4 mg.

Die größten Atropinmengen mußten am 2. - 3. Tag gegeben werden. Die größte bei einem Patienten verabreichte Atropinmenge betrug 899,5 mg und wurde über einen Zeitraum von 6 Tagen gegeben.

Ein Patient, der im Koma eingeliefert wurde, war schon am nächsten Tage bei klarem Bewußtsein und konnte nach 2 1/2 Tagen entlassen werden. Eine andere Patientin wurde nach wenigen Stunden entlassen, da keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten und der Wert der Cholinesterase 4,77 U/ml betrug. 3 der 11 Patienten mußten insgesamt 1 1/2 Tage beatmet werden.

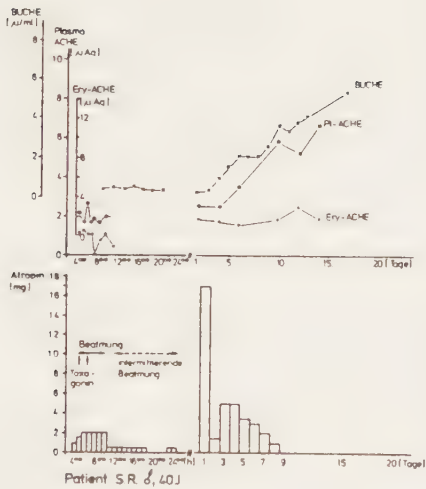


Abb.: 2,

Cholinesterasewerte, Atropinmenge und Beatmung bei einer Dimethoat - Vergiftung.

Toxogonin erhielten 4 Patienten, die alle im Koma eingeliefert wurden. Ein weiterer, ebenfalls im Koma eingelieferter Patient, bekam 0,5 mg PAM. 2 Ampullen Toxogonin wurden einem somnolent eingelieferten Patienten injiziert (siehe hierzu Abb. 2). Bei 2 Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt und in beiden Fällen eine Leberepithelverfettung festgestellt. Bei der Autopsie zweier verstorbener Patienten wurden Lungenödem, Hirnödem, sowie Herz- und Nierenödeme gefunden. Ferner wurden Schleimhautblutungen im Magen-Darmtrakt, sowie in einem Falle eine Leberepithelverfettung festgestellt.

c) Gruppe der E - 605 - Staub - Vergiftungen
(Parathion - methyl)

Zwei Patienten, die E - 605 Staub in suicidalen Absicht eingenommen hatten, boten bei ihrer Aufnahme eine geringe Vergiftungssymptomatik. Die Patientin, die etwa eine halbe Dose in einem Glas Wasser gelöst und getrunken hatte, wurde sofort in die Klinik gebracht. Sie war voll ansprechbar und bot außer engen Pupillen und ganz gering gesteigerten Sehnenreflexen kein für Alkylphosphatvergiftungen typisches Bild.

Die Cholinesterasewerte waren mit 1,65 U/ml und 1,97 U/ml erniedrigt. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt sowie 20 - 30 g Carbo medicinalis instilliert. 0,5 mg Atropin wurden einmalig direkt nach der Aufnahme gegeben. Die Patientin konnte, da keine auffälligen Befunde auftraten, nach 15 Stunden entlassen werden.

Beim zweiten Vergiftungsfall war die aufgenommene Menge unbekannt. Der Patient wurde ca. 30 Minuten nach Giftaufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt. Eine Magenspülung mit anschließender Kohlungabe wurde durchgeführt. Er erhielt ferner Atropin, sowie eine Ampulle Toxogonin. Er wurde dann in die Mainzer Universitätsklinik verlegt. Kreislauf, Atmung, Bewußtseinslage und Reflexe waren normal. Nach der Aufnahme wurde nochmals eine Magenspülung vorgenommen, sowie Sorbit und ein Absorbens gegeben.

Der Patient wurde nach zwei Tagen in die Psychiatrie verlegt. Er bekam insgesamt 17,5 mg Atropin. Die Cholinesterase war mit 2,52 U/ml und 3,63 U/ml erniedrigt (siehe Tab. V c).

d) Gruppe der Dimecronvergiftungen (Phosphamidon und Fenitrothion)

Zwei Patienten nahmen in suicidalen Absicht Dimecron bzw. Dimecroncombi per os ein (siehe hierzu Tab. V d). In Dimecroncombi ist neben Phosphamidon noch Fenitrothion enthalten. Bei der Aufnahme war eine Patientin komatös und wurde nach 11 Tagen entlassen, der andere Patient somnolent und nach 8 Tagen in eine Nervenklinik verlegt.

Die Cholinesterasewerte lagen bei beiden Patienten in den ersten drei Tagen unter 1 U/ml. Ein Patient mußte über 5 Tage intermittierend beatmet werden.

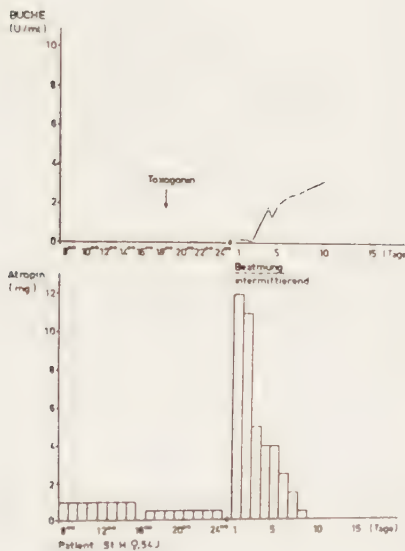


Abb. 3

Atropingabe, Beatmungsdauer, Toxogeningabe und Cholinesterasewerte im Blut bei einer Dimecron combi - Vergiftung.

Toxogonin wurde in beiden Fällen verabreicht, jedoch konnte eine Besserung der Symptomatik bzw. ein Anstieg der Cholinesterase nicht beobachtet werden (siehe hierzu Abb. 3).

Bei der Patientin, die Dimecron combi per os aufgenommen hatte, wurden erhöhte Transaminasen, sowie eine starke Glucosurie festgestellt.

Folgende Plasmakonzentrationen von Phosphamidon wurden gemessen:

G.G. 23.02.27

<u>Zeit</u>	<u>Phosphamidonkonzentration im Plasma</u>
Tag der Giftaufnahme	$7,61 \cdot 10^{-6}$ g/ml
1. Tag nach "	-
2. Tag nach "	-

St.H. 12.07.19

<u>Zeit</u>	<u>Phosphamidonkonzentration im Plasma</u>
Tag der Giftaufnahme	$8,51 \cdot 10^{-6}$ g/ml
2. Tag nach "	$1,406 \cdot 10^{-8}$ g/ml
3. Tag " "	$1,406 \cdot 10^{-8}$ g/ml
6. Tag " "	$1,549 \cdot 10^{-8}$ g/ml

St.H. 12.07.19

Die im Plasma bestimmten Fenitrothionkonzentrationen betrugen:

<u>Zeit</u>	<u>Fenitrothionkonzentration im Plasma</u>
Tag der Giftaufnahme	$2,77 \cdot 10^{-7}$ g/ml
2. Tag nach "	$2,1335 \cdot 10^{-8}$ g/ml
3. Tag " "	$1,4335 \cdot 10^{-8}$ g/ml
5. Tag " "	$5,0 \cdot 10^{-9}$ g/ml
6. Tag " "	$3,7 \cdot 10^{-9}$ g/ml
10.Tag " "	$1,5 \cdot 10^{-9}$ g/ml

Die ACHE Werte betrugen:

G.G. 23.02.27

<u>Zeit</u>	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Ery</u>	<u>Muskel</u>
1.Tag n. Giftaufn.	0,8 U/ml	0 U/ml	1,53 U/ml	0,07 U/ml

St.H. 12.07.19

<u>Zeit</u>	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Erythrozyten</u>
1. Tag n. Giftaufn.	0,8 U/ml	0,2 U/ml	0,3 U/ml
2. Tag n. "	0,6 U/ml	0,1 U/ml	
3. Tag n. "	0,7 U/ml	0,5 U/ml	
10.Tag n. "	2,0 U/ml	1,7 U/ml	2,4 U/ml

Bei beiden Patienten wurden direkt nach der Aufnahme Magenspülungen durchgeführt, Kohle instilliert, sowie Abführmittel gegeben.

Atropin wurde in einem Fall über 4 Tage mit einer Gesamtdosis von 41 mg gegeben.

e) Gruppe der Dipterexvergiftungen (Trichlorfon)
(siehe Tabell V e)

Dipterex, dessen chemischer Name Trichlorfon ist, wird wahrscheinlich im Körper zu Dichlorvos umgewandelt und rasch abgebaut (25).

Die beiden Patienten mit Dipterexvergiftungen wurden zwei Tage auf der Intensivstation behandelt und lagen 7 Tage in der Klinik.

Bei der Aufnahme waren beide Patienten bei klarem Bewußtsein.

Ein Patient war schon 10 - 15 Minuten nach Gifteinnahme mit Atropin und 1 Ampulle Toxogonin behandelt worden. Außerdem wurde eine Magenspülung durchgeführt, die in der Klinik wiederholt wurde.

Der Patient wies eine Tachycardie von 104/min auf. Er klagte über Übelkeit. Haut und Schleimhaut waren - bis auf ein verstärktes Schwitzen der Hände - unauffällig. Die Pupillen waren mittelweit ohne pathologischen Reflexbefund. Der Patient erhielt insgesamt 1,5 mg Atropin sowie eine Ampulle Toxogonin. Die Erythrozyten ACHE blieb mit 12,7U/ml. als niedrigstem Wert im Normbereich, während die Plasma - ACHE mit 2,6 U/ml. erheblich erniedrigt war.

Der andere Patient wurde etwa 45 Minuten nach Giftaufnahme eingeliefert. Er war ebenfalls bei klarem Bewußtsein. Er hatte einen starken Brechreiz, eine verstärkte Salivation, enge Pupillen und muskuläre Zuckungen der Augenlider. Eine Magenspülung, Gabe von Kohlekompressen sowie die Gabe von 1 mg Atropin wurden als Erstbehandlung durchgeführt. Insgesamt wurden 10 mg Atropin in 2 1/2 Tagen verabreicht.

Da bei dem Patienten Transaminasen mit Werten der SGPT von 428 mU/ml und der SGOT von 360 mU/ml bestimmt wurden, führte man eine Leberbiopsie durch. Eine kräftige Verfettung der Leber mit Einzelzellnekrosen und leichter periportal Fibrose wurde diagnostiziert. Alkoholabusus war bei dem Patienten aus der Anamnese bekannt. Trichlorfon wurde bei diesem Patienten im Plasma an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt:

Zeit	Trichlorphonkonzentration im Plasma	
Tag d. Giftaufnahme	2,76 · 10 ⁻⁷	g/ml
1. Tag n. "	2,816 · 10 ⁻⁸	g/ml
1. " " (abends)	2,92 · 10 ⁻⁹	g/ml

Im Magenspülwasser wurde am Tag der Giftaufnahme Trichlorphon in folgender Konzentration gemessen:

Tag der Giftaufnahme	1,223 · 10 ⁻⁶	g/ml
" " (abends)	7,646 · 10 ⁻⁸	g/ml

Die Konzentration der ACHE betrug:

Zeit	Vollblut	Plasma	Ery	Muskel
Tag d. Giftaufnahme	1,1 U/ml	0,14 U/ml	2 U/ml	0,3 U/ml
" " (abends)	2,5 U/ml	-	4,9 U/ml	
1. Tag n. "	3,2 U/ml	0,4 U/ml	5,6 U/ml	
6. Tag n. "	3,0 U/ml	0,8 U/ml	5,8 U/ml	

Der Patient mußte nicht beatmet werden und konnte nach 7 Tagen die Klinik verlassen.

f) Gruppe der Gusathionvergiftungen (Azinphosmethyl Demeton - S - Methylsulfon)

Zwei Vergiftungen mit Gusathion wurden in der Medizinischen Klinik aufgenommen. Ein Patient hatte Gusathion eingeatmet und durch die Haut aufgenommen. Er klagte über leichte Luftnot, Übelkeit und Erbrechen. Die Pupillenreaktion war einseitig leicht abgeschwächt. Die Cholinesterase mit 2,2 U/ml erniedrigt. Er erhielt 2,5 mg Atropin und konnte am nächsten Tage entlassen werden.

Der andere Patient hatte in suicidalen Absicht eine unbekannte Menge Gusathion MS und 6 Tabletten Akineton geschluckt.

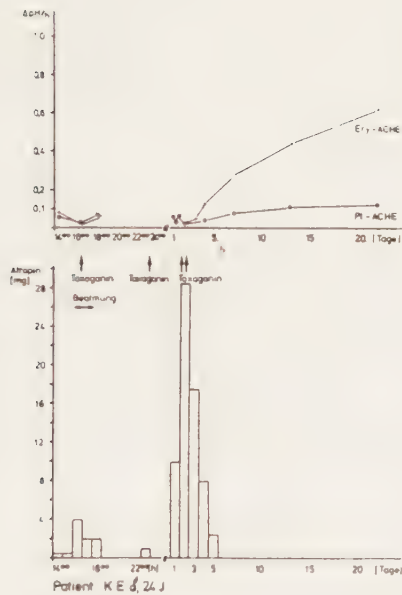


Abb.: 4,

Cholinesterasewerte, Atropindosierung und Toxogoniegabe bei einer Vergiftung mit Gusathion MS.

Bei der Aufnahme war der Patient, bei dem eine Schizophrenie bekannt war, zur Person orientiert. Er zeigte eine Hypersalivation und verstärktes Schwitzen. Die Pupillen waren eng. Fibrilläre Muskelzuckungen wurden beobachtet. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt, sowie Kohle und MgSO_4 gegeben. Der Patient erhielt über 5 Tage 66,5 mg Atropin und am ersten Tag 4 Ampullen Toxogonin (siehe hierzu Abb. 4).

Die ACHE wurde nach der Methode von Meinecke und Oettel bestimmt (34).

Die Erythrozyten - ACHE, sowie die Plasmacholinesterase waren von 0,06 Δ ph/h (Erythrozyten - ACHE) und 0,08 Δ ph/h (Plasma - ACHE)

nach 22 Tagen auf 0,12 Δ ph/h bzw. 0,62 Δ ph/h angestiegen. Der Patient wurde nach 5 Tagen in die Psychiatrische Klinik verlegt. Die Normalwerte betragen für die Erythrozyten-ACHE 0,74 Δ ph/h und für die Plasma - ACHE 0,86 Δ ph/h (siehe hierzu Tab. V f).

g) Gruppe der Triamphosvergiftungen (Triamphos - PFU 26)

Vergiftungen mit Triamphos wurden von 1966 - 1975 zweimal in der Mainzer Klinik behandelt (siehe hierzu Tabelle V g). Beide Patienten hatten Triamphos in suicidalen Absicht eingenommen. Es wurde bei beiden nach Aufnahme sofort eine Magenspülung durchgeführt, Kohlekompressen sowie Atropin gegeben. Ein Patient lag 29 Tage in der Klinik, davon 20 Tage auf der Wachstation. Dieser Patient hatte 250 ml Triamphos zusammen mit 6 Gläsern Cognac getrunken. Vier Wochen vor der Einlieferung waren bei ihm (Gärtner) nach dem Spritzen mit Insecticiden, schwere Krämpfe aufgetreten, die vom Hausarzt behandelt wurden.

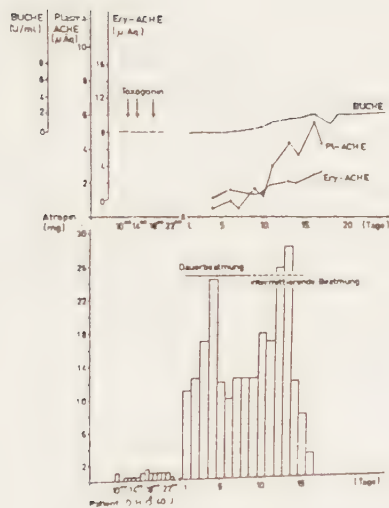


Abb. 5

Atropingabe - Toxogoningabe und Cholinesterasewerte im Blut bei einer Triamphos - Vergiftung.

Drei Wochen vor Aufnahme waren Schüttelfrost und Weinkrämpfe nach Kontakt mit Triamphos aufgetreten. Jetzt wurde der Patient über 17 Tage mit Atropin behandelt und erhielt 3 Ampullen Toxogonin. Er mußte über 8 Tage ständig beatmet werden und anschließend 5 Tage intermittierend (siehe hierzu Abb. 5).

Der andere Patient, der ca. 100 ml Triamphos getrunken hatte, war bei Einlieferung in klarer Bewußtseinslage. Er klagte über starke Übelkeit und Brechreiz. Die Lichtreaktion der Pupillen war abgeschwächt. Er erhielt über 5 Tage insgesamt 178 mg Atropin.

Die Butyrylcholinesterase war mit 0,991 U/ml stark erniedrigt und stieg innerhalb von 7 Tagen auf 1,94 U/ml an. Der Patient konnte nach 8 Tagen entlassen werden.

Im folgenden werden noch die 3 Vergiftungsfälle mit Insecticiden besprochen, die bisher nur einmal in der Mainzer Universitätsklinik behandelt wurden. (siehe hierzu Tabelle V g).

h) Nexionvergiftungen (Bromophos)

1968 wurde ein Patient aufgenommen, der etwa ein Whiskyglas Nexion in suicidalen Absicht getrunken hatte.

Der Patient kam zu Fuß in die Klinik.

Er wies keine sichtbaren Zeichen einer Alkylphosphatvergiftung auf.

Die Pupillen waren mittelweit und die Reflexe normal.

Eine leichte Tachycardie mit 100 Schlägen pro Minute wurde festgestellt. Eine Magenspülung wurde durchgeführt und anschließend Kohle und Magnesium - Sulfat gegeben.

Atropin und Toxogonin wurden nicht verabreicht.

Die Cholinesterase war mit 0,34 U/ml stark erniedrigt, stieg jedoch nach 3 Tagen auf 2,4 U/ml an. Die Butyrylcholinesterase stieg nach 15 Tagen wieder auf Normwerte an, während die Erythrozytencholinesterase leicht erniedrigt blieb (28). (siehe hierzu Tabelle V h).

1) PD₅ - Vergiftungen (Mevinphos)

Eine accidentelle Vergiftung (percutan) mit PD₅ wurde aufgenommen. Es wurde ein vermehrter Speichelfluß und leichtes Muskelzittern festgestellt. Der Patient litt außerdem an Übelkeit und Erbrechen. Außer diesen Zeichen konnten keine Vergiftungssymptome festgestellt werden. Der Patient wurde, da sich die Butyrylcholinesterase im Normbereich befand, nach einigen Stunden wieder entlassen (siehe hierzu Tabelle V i).

1) Nuvacronvergiftung (Monocrotophos)

Mit einer Nuvacronvergiftung wurde im gesamten Zeitraum ebenfalls nur 1 Patient eingeliefert. Er hatte eine unbekannte Menge Nuvacron getrunken. Die Erstbehandlung erfolgte eine viertel Stunde später durch den Hausarzt.

Er bekam 4 mg Atropin, wurde im Notarztwagen intubiert und erhielt nochmals 10 mg Atropin und 1 Ampulle Toxogonin.

Er wurde somnolent bzw. bei leicht eingetrübter Bewußtseinslage in die Klinik eingeliefert.

Muskelzittern sowie eine Sinustachycardie fielen auf. Die Atmung war spontan, der Patient mußte aber 3 Tage assistiert beatmet werden. Ausgiebige Magenspülungen wurden durchgeführt und Kohle und Sorbit gegeben. In 7 Tagen wurde eine Gesamtdosis von 51,5 mg Atropin sowie zwei Ampullen Toxogonin gegeben. Die Cholinesterase war 5 Tage unter 1 U/ml erniedrigt, stieg aber nach 10 Tagen auf 2,39 U/ml an.

Folgende Werte wurden bestimmt: Die Konzentration von Monocrotophos im Plasma:

<u>Zeit</u>	<u>Konzentration im Plasma</u>
Tag der Giftaufnahme	$3,2 \cdot 10^{-6}$ g/ml
1. Tag nach "	$2,3 \cdot 10^{-8}$ g/ml
2. " " "	-
4. " " "	-

Die ACHE betrug:

<u>Zeit</u>	<u>Vollblut</u>	<u>Plasma</u>	<u>Ery</u>	<u>Muskel</u>
Tag der Giftaufnah.	0,3 U/ml	0,1 U/ml	0,8 U/ml	0,1 U/ml
5. Tag nach "	1,2 U/ml	1,0 U/ml	1,5 U/ml	1,1 U/ml

Der Patient konnte nach 10 Tagen in die Psychiatrische Klinik zur Behandlung einer endogenen Depression verlegt werden (siehe hierzu Tabelle V j).

III. Ergebnisse

1. Vorbehandlung außerhalb der Mainzer Universitätsklinik

45 Patienten mit Vergiftungen durch nicht parathionhaltige phosphororganische Insecticide wurden aufgenommen.

Von diesen Patienten waren 25 schon vom Hausarzt oder in einem anderen Krankenhaus vorbehandelt worden. Die Behandlung bestand in der Gabe

1. von Atropin bei 24 Patienten,
2. von Toxogonin bei 13 Patienten.

Eine Magenspülung war bei 12 Patienten durchgeführt worden. 20 Patienten wurden sofort in die Klinik gebracht oder eingewiesen.

In der Klinik wurden folgende Erstmaßnahmen durchgeführt:

1. Atropingabe bei 19 Patienten
2. Toxogoningabe bei 9 Patienten
3. Magenspülung bei 15 Patienten.

Eine Respiratortherapie war bei 21 Patienten-entsprechend 49 %-erforderlich. Die mittlere Beatmungsdauer betrug 7,9 Tage. Im Vergleich dazu werden nur 5,6 % der Schlafmittelvergiftungen durchschnittlich 33 Stunden beatmet (49).

Das Atemnotsyndrom bei Alkylphosphatvergiftungen wird kompliziert durch die starke Speichelsekretion, die aber durch ausreichende Gabe von Atropin beherrscht werden kann.

2. Therapie der Vergiftungen und Krankheitsverlauf

a) Atropin

42 Patienten erhielten Atropin in einer Menge zwischen 0,5 und 1062 mg je nach Schwere der Vergiftung.

Atropin ist ein kompetitiver Antagonist des Acetylcholins. Es verdrängt Acetylcholin von dem postsynaptischen Receptor. Atropin vermag daher die muscarinartigen Symptome unter anderem den Bronchospasmus und die starke Speichelsekretion zu beseitigen. Auf die periphere und zentrale Atemlähmung hat es jedoch keinen Einfluß (5).

Der Atropindosierung wurde die Stärke der Speichelsekretion zu Grunde gelegt und nicht die Weite der Pupillen, weil Borkenbildung in den trockenen Luftwegen zu Komplikationen führen können, wenn die Dosierung an anderen Zeichen der Parasympathicuserregung ausgerichtet wird (20,21).

Bei der Gabe von Atropin muß ausdrücklich betont werden, daß diese Patienten eine um das vielfache über die Norm erhöhte Atropintoleranz zeigen (27).

Die Störung der Atemfunktion wird hervorgerufen durch muscarinartige Symptome (starke Speichelsekretion), nikotinartige Symptome (Lähmung der Atemmuskulatur) und eine zentral nervöse Komponente (Depression des Atemzentrums).

Die Überwindung der Atemnot gehört zu den wichtigsten Erstmaßnahmen, da die Ateminsuffizienz für den Patienten lebensbedrohlich ist.

Der Patient muß unter Umständen sofort intubiert, abgesaugt und beatmet werden.

Ist eine künstliche Beatmung nicht sofort möglich, sollte eine ausreichende Menge Atropin gegeben werden und der Patient schnellstens in eine Klinik mit Intensivstation verlegt werden. Auf dem Transport in die Klinik sind eventuell weitere Atropingaben nötig, um die starke Speichelsekretion zu unterdrücken.

Die größten Atropinmengen wurden nicht am ersten Tag benötigt, sondern z. B. bei Metasystoxvergiftungen, durchschnittlich am dritten Tag und bei Roxionvergiftungen am ersten und zweiten Tag.

Bei einem Patienten, der mit Metasystoxvergiftungen eingeliefert wurde, mußte die größte Atropinmenge am 7. und 8. Tag und bei einem anderen Patienten am 4. und 5. Tag verabreicht werden.

Der Steigerung der Atropinmenge ging in beiden Fällen eine Verschlechterung des Krankheitsbildes voraus. Diese im Verlauf auftretende Verschlechterung ist bedingt durch die Nachresorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt, durch Giftung (Aktivierung) der resorbierten Substanz in der Leber und der Umverteilung aus dem Fettgewebe.

So wurde bei einer schweren E 605 - Vergiftung noch nach 9 Tagen Nitrostigmin in der Magenflüssigkeit nachgewiesen (2).

Als Anfangsdosierung für die Atropinbehandlung bei schwerer Vergiftung werden 4 - 8 mg i. V. alle 10 Minuten empfohlen (55).

b) Überwachung der Atemfunktion

Die zweite, oft lebensrettende Sofortmaßnahme ist die künstliche Beatmung. Die Dauer der Beatmungstherapie läßt sich für eine Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung heranziehen.

Je größer die aufgenommene Menge ACHE - Hemmer, desto stärker ist die Konzentration des Giftes an der neuromuskulären Endplatte und damit die Dauer der Blockierung der Erregungsleitung.

Zusätzlich besteht eine zentral atemdepressive Wirkung des Giftes.

Über diesen Wirkungsmechanismus läßt sich eine Korrelation zwischen Schweregrad der Vergiftung und Dauer der künstlichen Beatmung erklären.

Eine Beurteilung des Schweregrades der Vergiftung auf Grund der aufgenommenen Menge ist unmöglich (28). Die Dauer der Beatmung bei Parathionvergiftung betrug 1,8 Tage, während sie bei Metasystoxvergiftungen mit 6,3 Tagen wesentlich höher liegt. Die Beatmungsdauer bei Roxionvergiftungen betrug durchschnittlich 1,29 Tage.

<u>Insecticid</u>	<u>Beatmungsdauer</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
Metasystox	6,3 Tage	14 von 21
Roxion	1,29 Tage	4 von 11
Dimecron	-	-
Dimecron combi	5 Tage	1
Gusathion	2 Stunden	1 von 2

Von den 4 Patienten mit Foxionvergiftung, die beatmet werden mußten, waren 3 Patienten bei Aufnahme schon ateminsuffizient. Bei der Klinikaufnahme war bei 8 von 21 Patienten mit Metasystoxvergiftung die Atmung noch ausreichend.

Bei anfänglich spontan atmenden Patienten verschlechterte sich die Atmung während der ersten 2 Tage zunehmend. Bei diesen Fällen traten entsprechend der geringen Toxizität dieser Substanzen gegenüber E 605 die Vergiftungserscheinungen später ein und es fällt die lange durchschnittliche Beatmungsdauer auf (28). Die therapeutische Beeinflußbarkeit ist gegenüber E 605 - Vergiftungen geringer (28).

c Toxogonin

a) Anzahl der mit Toxogonin behandelten Patienten

Als weitere Therapiemaßnahme wurde bei 22 der 45 Patienten Toxogonin bzw. in einem Fall auch PAM verabreicht und zwar zwischen einer Ampulle und zehn Ampullen pro Patient. Die Gabe von größeren Mengen, d. h. bis zu vier Ampullen Toxogonin, wurde nur bis etwa 1970 durchgeführt. Bei dem Patient, der 10 Ampullen Toxogonin erhielt, wurde die Dosis über 4 Tage verteilt. Die anderen Patienten erhielten Toxogonin innerhalb der ersten 24 - 75 Stunden.

Von der Herstellerfirma wird eine Dosierung von 250 - 500 mg innerhalb der ersten 24 Stunden nach Giftaufnahme empfohlen. Während Atropin nur ein symptomatisches Antidot ist, gehört Toxogonin zu den kausal als Antidot wirksamen Substanzen.

Die Pyrimidiniumoxime wurden 1955 von Wilson und Ginsburg in die Therapie der Organphosphatvergiftungen eingeführt.

B) Wirkungsweise des Toxogonins

Die Hemmung der Cholinesterase geschieht durch Phosphorylierung des esteratischen Zentrums durch die Alkylphosphate. Die Reaktivatoren verzögern die Enzymaktivität durch Abtrennung des Phosphorsäurerestes wieder herzustellen. Dabei werden die Oxime selbst phosphoryliert. Sie sind als stabile Produkte noch mindestens ebenso gefährlich wie der ursprüngliche Phosphorsäureester. Es ist also wichtig, daß diese Produkte möglichst schnell in die inaktive Alkylphosphorsäure und Folgeprodukte des Oxims zerfallen. Die Zerfallsgeschwindigkeit des phosphorylierten Oxims hängt von dem jeweiligen Alkylphosphatrest ab.

So ist die unterschiedliche Wirksamkeit des Toxogonins zu erklären (7). Eine Reaktivierung des Enzyms ist nur solange möglich, wie der Enzym-Alkylphosphat-Komplex noch nicht gealtert ist. Der Alkylphosphat-Cholinesterase-Komplex unterliegt einem sogenannten Alterungsprozeß (48). Er beruht auf einer Dealkylierung des Enzyms.

Ist der Enzym - Alkylphosphat - Komplex gealtert, so ist er nicht mehr reaktivierbar.

Das Kampfgift Soman hat z. B. eine Alterungsgeschwindigkeit von nur 2 - 5 Minuten (9). Seit 1963 ist Toxogonin in Deutschland im Handel. Es besitzt eine 250 - fach stärkere Wirkung als PAM und vermag besser ins ZNS einzudringen. (19)

Bei 3 der mit Toxogonin behandelten Patienten konnte eine Besserung der Atemfunktion beobachtet werden und zwar bei zwei Metasystox und einer Gusathionvergiftung. Die Besserung hielt jedoch in allen Fällen nur kurzzeitig an, was mit einer Umverteilung aus den Fettdepots, sowie durch Nachresorption aus dem Magen-Darmtrakt erklärbar sein kann.

Die Besserung der Atemfunktion beruht auf einer Beeinflussung der muscarin - nicotinartigen, sowie der zentralnervösen Vergiftungserscheinung.

3. Laborchemische Parameter

a) Bestimmung der Butyrylcholinesterase als Maßstab der Verlaufsbeurteilung

Die Butyrylcholinesterase wurde bei allen Patienten bestimmt. Da klinische Symptome erst auftreten, wenn der Cholinesterasewert auf 20 % der Norm abgesunken ist, ermöglicht die Bestimmung der Cholinesterase eine Frühdiagnose (52).

Eine einmalige Bestimmung erlaubt jedoch nicht die Diagnose einer Alkylphosphatvergiftung, da die Cholinesterase auch durch andere Krankheiten erniedrigt sein kann. Die Bestimmung der Butyrylcholinesterase ist zur Verlaufsbeobachtung geeignet, da ihr Anstieg mit einer Besserung der Symptomatik korreliert (27).

Bei schweren Vergiftungen steigt die Butyrylcholinesterase nach ungefähr 30 - 40 Tagen auf Normalwerte an (17). Diese Korrelation zwischen Anstieg der Butyrylcholinesterase und Besserung der Vergiftungssymptome konnte auch bei den Patienten aus unserem Krankengut beobachtet werden.

b) Bestimmung der Erythrozytencholinesterase als Maßstab der Toxogoninwirkung

Die Normalisierung des Wertes der Erythrozytencholinesterase geht mit der Neubildung der Erythrozyten einher. Sie erreicht ihren Normalwert nach 80 - 100 Tagen (17). Anhand der Bestimmung der Erythrozytencholinesterase läßt sich die Wirksamkeit der Reaktivatortherapie beurteilen (28). In unserem Krankengut konnte bei keiner Vergiftung, die mit Reaktivatoren behandelt wurde, eine Aktivierung beobachtet werden.

Bei keinem Patienten, der bei klarem Bewußtsein eingeliefert wurde, sank die Cholinesterase unter 0,1 U/ml ab.

4. Abhängigkeit des Vergiftungsbildes von Giftaufnahme - Erstbehandlung - Bewußtseinslage bei Klinikaufnahme

Die Liegedauer auf der Intensivstation, die benötigte Atropinmenge, die Beatmungsdauer, sowie die Erniedrigung der Cholinesterase stehen in Verbindung mit der Bewußtseinslage bei der Klinikaufnahme. Somit ist also die Zeitdauer von der Giftaufnahme bis zur Erstbehandlung von großer Bedeutung für die Prognose bzw. den Verlauf. Beziehungen zwischen Liegedauer, durchschnittlicher Atropinmenge, Beatmungsdauer, dem Cholinesterasewert und der Bewußtseinslage bei der Aufnahme: (siehe hierzu Tabelle VI).

Auffallend ist, daß die Metasystoxvergiftung in allen 3 Gruppen ein schweres Vergiftungsbild zeigt, das eine längere Behandlung als bei den Roxlonvergiftungen erforderte.

Insgesamt treten die, auf die Vergiftungen zurückzuführenden Symptome, oftmals später auf, als bei reinen Nitrostigmin- (E 605) vergiftungen (26).

Ein Patient mußte trotz anfänglich geringer Symptomatik über 19 Tage beatmet werden. Im Vergleich zu E 605 Vergiftungen unterscheiden sich Vergiftungen mit dem weniger toxischen Metasystox - bei grundsätzlich einheitlicher Behandlung - vor allem dadurch, daß die Vergiftungssymptomatik länger anhält und durch entsprechend längere Behandlungszeiten (26).

Diese Alkylphosphate sind einer Therapie schwerer zugänglich, da sie nicht nennenswert auf eine Reaktivatortherapie ansprechen. Bei einigen Patienten konnte man aber auch nach Toxogonin-gabe eine leichte Besserung der Symptomatik erkennen (S.O., S.E., St.K.).

Bei Roxion - und anderen Alkylphosphatvergiftungen konnte selbst dies nicht beobachtet werden. Die Roxionvergiftungen sind noch schwerer therapeutisch zu beeinflussen, als die Metasystoxvergiftungen, da Dimethoat nicht antagonistisch beeinflussbar ist (10, 19).

Die Vergiftungen mit Triamphos und Dimecron mußten ebenfalls über längere Zeit behandelt werden. Auch hier konnte nach Gabe von Toxogonin kein Anstieg der Erythrozytencholinesterase gemessen werden.

2 Patienten wurden mit Dimecron bzw. Dimecron combi - Vergiftungen eingeliefert. (siehe hierzu Tabelle VI)

Bei den Triamphosvergiftungen wurde 1 Patient bei klarem Bewußtsein und 1 Patient somnolent eingeliefert (siehe hierzu Tabell VI).

5. Komplikationen

a) Tachycardie

Da durch die nicotinartige Wirkung des Acetylcholins an den Ganglien des Nebennierenmarkes vermehrt Katecholamine ausgeschüttet werden, muß deren Wirkung auf das Herz mit in Betracht gezogen werden (41).

Tabelle VI

a) Metasystox bei Einlieferung Bewußtseinslage Liegedauer auf Intensiv durchschnittl. Atropinmenge Beatmungsdauer Cholinesterasewert

9 Pat.	klar	7,7 Tage	153,85 mg	1,11 Tage	unter 0,1 U/ml
8 Pat.	somnolent	14,3 Tage	184,15 mg	9 Tage	" 1,0 (8 Pat.)
4 Pat.	Koma	23,3 Tage	530,16 mg	16,5 Tage	unter 0,1 U/ml (2 Pat.)
					" 1,0 U/ml (7 Pat.)
					" 0,1 U/ml (4 Pat.)

Ein Patient, der nach einem Tag verstarb, ist nicht aufgeführt.

b) Roxionvergiftungen

4 Pat.	klar	2,75 Tage	3,5 mg	1 Pat. 1 Std.	" 0,1 U/ml
2 Pat.	somnolent	4,8 Tage	20,5 mg		" 0,1 U/ml (12 Pat.)
5 Pat.	Koma		211,4 mg	2,8 Tage	" 1,0 U/ml (2 Pat.)
					" 0,1 U/ml
					" 1,0 U/ml (5 Pat.)

c) Dimecron

1 Pat.	somnolent	11 Tage	18,10 mg		" 1,0 U/ml
1 Pat.	Koma		41 mg	5 Tage	" 1,0 U/ml

d) Triamphos

1 Pat.	klar	5 Tage	178 mg		" 1,0 U/ml
1 Pat.	somnolent	20 Tage	262,8 mg	13 Tage	" 0,1 U/ml

Von den 45 Patienten wurden 27 mit einer Tachycardie eingeliefert.

Von diesen waren 18 Patienten mit Atropin vorbehandelt worden, sodaß man die Tachycardie auf die Atropinwirkung zurückführen könnte.

9 Patienten, die direkt in die Klinik kamen und eine Tachycardie aufwiesen, mußten, bis auf einen Patienten, länger behandelt werden.

Die bei Alkylphosphatvergiftungen häufig festzustellende Tachycardie wird als Folge der Katecholaminwirkung am Herzen aufgefaßt. Sie wird als Ausdruck eines besonders schweren Vergiftungsbildes gewertet (6, 41, 45, 51).

b) Leberschäden

Bei 9 Patienten, die mit Alkylphosphatvergiftungen in der Mainzer Universitätsklinik eingeliefert wurden, erfolgte eine Leberbiopsie. Von diesen 9 Patienten waren 3 nicht mit Toxogonin behandelt worden.

Bei allen 9 Patienten wurden pathologisch-histologische Veränderungen der Leber festgestellt, die als toxischer Leberschaden gewertet werden konnten. So z. B. bei 8 Patienten Zeichen einer geringen Leberverfettung, z. Teil mit reaktiver Hepatitis.

Die SGOT, SGPT war in den ersten Tagen bei diesen Patienten auf Werte zwischen 20-50 U/ml (SGOT) und zwischen 15-50 U/ml (SGPT) erhöht.

Die alkalische Phosphatase war auf Werte um 1000U/ml erhöht. Bei einem Patienten wurden Werte bis 500 U/ml gemessen. Eine

Vorschädigung durch nutritive Einflüsse und Alkohol kann oft nicht ausgeschlossen werden.

c) Todesfälle und ihre Ursache

Von 11 in der Mainzer Universitätsklinik behandelten Roxionvergiftungen sind 3 Patienten = 27 % verstorben.

Zwei dieser Patienten wurden schon in einem auswärtigen Krankenhaus vorbehandelt. Sie erhielten Atropin.

Eine Magenspülung wurde vorgenommen und anschließend Sorbit und Kohle gegeben. Ein Patient (L.E.) wurde intubiert und mußte beatmet werden. Bei der Aufnahme in der Universitätsklinik war er tief bewußtlos. Die Pulsfrequenz betrug 108 Schläge pro Minute und der Blutdruck war mit 130/80 mm Hg normal. Eine starke Speichelsekretion fiel auf. Die Pupillenreflexe waren abgeschwächt und unwillkürliche Bewegungen der Augen wurden beobachtet. Muskelfibrillationen der Orbital- und Pectoralis - Muskulatur waren deutlich vorhanden.

Die üblichen Maßnahmen der Soforttherapie bei Alkylphosphatvergiftungen wurden durchgeführt.

Die Erythrozyten - und Plasmacholinesterase waren ca. 6 Stunden nach Aufnahme nicht meßbar. Die Erythrozytencholinesterase stieg innerhalb von 4 Tagen auf Werte um 1,3 m Äq an, sank aber am 6. Tag nach Aufnahme wieder auf 0,8 m Äq ab.

Eine Besserung des Krankheitsbildes nach Toxogoningabe wurde nicht festgestellt. Am 5. Tag konnte die Atropindosis reduziert und auf intermittierende Beatmung übergegangen werden.

Am 6. Tage wurde röntgenologisch der Verdacht auf eine pulmonale Stauung geäußert. Mittels eines Mikrokatheters wurden Werte von 60/25 mm Hg in der Pulmonalarterie gemessen. Am 6. Tag kam es während eines Intervalls von Spontanatmung plötzlich zur Apnoe.

Im EKG wurde eine Bradycardie mit anschließendem Kammerflimmern registriert. Nach 1 Stunde wurde der Reanimationsversuch abgebrochen.

Die Autopsie zeigte eine generalisierte Kapillarpermeabilitätsstörung mit ausgeprägten Ödemen der Lunge, Leber, Milz, Niere, des Herzmuskels, sowie ein Hirnödem und Zeichen des Herz-Kreislaufversagens:

Der andere, in einem auswärtigen Krankenhaus vorbehandelte Patient, hatte 50 - 100 ml Dimethoat zusammen mit 5 Flaschen Bier eingenommen. Er wurde, nachdem auswärtig schon eine Erstversorgung durchgeführt wurde, nach Mainz verlegt.

Bei der Aufnahme war der Patient im Koma. Der Blutdruck betrug 60/40 mm Hg, die Pulsfrequenz 74 Schläge pro Minute. Die Atmung war spontan. Die Pupillen waren weit. Eine sichere Lichtreaktion war nicht zu sehen, die Sehnenreflexe nicht eindeutig auslösbar. Der Patient bekam in 4 Stunden 32,5 mg Atropin, sowie 250 mg Toxogonin. Der Blut pH - Wert betrug eine dreiviertel Stunde nach Aufnahme 6.91, zweieinhalb Stunden später 7.45 .

Der Wert der Cholinesterase betrug bei Aufnahme 0,25 U/ml. Sie sank in den nächsten 2 1/2 Stunden auf Werte um 0,1 U/ml ab.

Nach 4 Stunden trat eine therapiereisistente Kammerbrady-
cardie ein. Der Patient verstarb.

Auch hier zeigte die Autopsie eine hochgradige Blutfille
der Organe und Venen, sowie Lungen- und Hirnblutungen als Zeichen
des Rechts- und Linksherzversagens. Außerdem waren subseröse
Blutungen im Duodenum und an der Magenhinterwand, sub-
arachnoidale Blutungen, sowie eine walnußgroße Blutung im
rechten Lungenunterlappen zu finden.

Der dritte Patient, der an einer Rixtonvergiftung verstarb,
war ein 67 jähriger Rentner, der eine unbekannte Menge
Rixton getrunken hatte.

Er wurde im somnolenten Zustand eingeliefert. Eine Magen-
spülung, sowie Kohle- und Abführmitteldosen wurden durch-
geführt.

Der Blutdruck betrug 140/80 mm Hg, die Pulsfrequenz war
verlangsamt. Er wurde intubiert, atmete jedoch spontan
weiter.

Der Patient wies eine Hypersalivation auf, eine angedeutete
Kyperrreflexe, sowie parkinsonartige Bewegungen.

Die fibrillären Muskelzuckungen ließen im Laufe des
nächsten Tages nach.

Der Patient erhielt in den ersten 4 Stunden nach Gift-
aufnahme 500 mg Toxogonin.

Die Blut pH - Werte lagen zwischen 7,33 und 7,48.

Der Wert der Butyrylcholinesterase lag unter 0,1 U/ml.

Der Patient bekam insgesamt 27,5 mg Atropin.

Nach 1 1/2 Tagen erlag er einer nicht zu beeinflussenden
Bradycardie.

Ein organischer Herzschaden wurde nicht festgestellt.

Der vierte Todesfall, durch eine Vergiftung mit nicht parathionhaltigen Alkylphosphaten, innerhalb von neun Jahren, war ein 27 jähriger Mann.

Er verstarb, nachdem er in suicidalen Absicht eine Flasche Metasystox, Ultracid 40, sowie Rotenon getrunken hatte.

Der Hausarzt spritzte dem Patienten 15 mg Atropin und ließ ihn sofort mit dem Notarztwagen nach Mainz verlegen. Der Patient wurde im Notarztwagen intubiert und erhielt 3 mg Atropin und 500 mg Toxogonin. Er wurde im Koma aufgenommen. Der Blutdruck war mit 110/80 mm Hg normal. Die Pulsfrequenz betrug 128 Schläge pro Minute. Diese Frequenz wurde auch in den folgenden Stunden beobachtet.

Nach der Klinikaufnahme wurde sofort eine ausgiebige Magenspülung mit ca. 100 Litern durchgeführt.

In einer Magenspülflüssigkeit wurde Demeton - S - methyl - Konzentrationen von 0,44 mg/ml gemessen.

Der Blut pH - Wert betrug 7,17.

Die Cholinesterasewerte lagen zwischen 0,1 U/ml und 0,06 U/ml.

Der Patient verstarb am 1. Tage unter Zeichen eines Herz - und Kreislaufversagens.

Der Blutdruck konnte selbst durch hohe Dosen Noradrenalin nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Bei der Autopsie war noch ca. 1 Liter Alkylphosphatflüssigkeit im Dünn- und Dickdarm vorhanden.

Diskussion

Durch die vielfältige Anwendung phosphororganischer Insecticide besteht in hohem Maße die Möglichkeit, accidenteller und suicidalen Kontamination, mit allen Folgen schwerwiegender Erkrankungen für die betroffenen Menschen.

Die Kenntnis der pharmakologischen Wirkung dieser Gifte führte zusammen mit den Mitteln der modernen Intensivmedizin zu wichtigen therapeutischen Konsequenzen bei Vergiftungsfällen.

Hierbei bestehen jedoch zwischen einzelnen Arbeitsgruppen Unterschiede in der Beurteilung der anzuwendenden Therapie. Die Unterschiede in der Therapie von Intoxikationen betreffen nicht grundsätzliche Behandlungsrichtlinien der Erstversorgung im Sinne einer Aufrechterhaltung der vitalen Funktionen und Gabe spezifischer Antidote (z. B. Atropin), sondern erstrecken sich im wesentlichen auf die Anwendungsbereiche zusätzlicher Mittel der Dekontamination (z. B. Hämo-perfusion) oder Substitution von Acetylcholinesterase entweder in gereinigter Form oder durch Gabe von Frischblut, das eine 6-fach höhere ACHE - Aktivität / 500 ml enthält (41), sowie Applikation von Reaktivatoren der ACHE (z. B. Toxogonin).

Betreffend die Erstversorgung und die kontinuierliche Therapie der Vergiftungen wurden von einigen Autoren Richtlinien erarbeitet (11, 17, 25, 44).

Nach Klimmer (25) sollte primär die Dekontamination entsprechend der Giftaufnahme (in Abhängigkeit vom Bewußtseinsgrad, Kreislauf - und Ateminsuffizienz des Patienten) durchgeführt werden, wie z. B. Magenspülung und Gabe von

Kohle bei peroraler, Entfernung der Kleidung und Reinigung der Haut bei percutaner Vergiftung.

Anschließend wird die Gabe von Atropin (5 mg i.V.) empfohlen, und je nach Symptomatik 1 Ampulle Toxogonin nach Vorschrift.

Kommt der Patient mit Atem- und Kreislaufstörungen oder somnolent bzw. im Koma in die Praxis oder Klinik, so gilt die Elementarhilfe zuerst der Aufrechterhaltung der vitalen Funktionen.

Die Dekontamination sollte danach durchgeführt werden. Dabei ist bei der peroralen Aufnahme eine ausgiebige Magenspülung durchzuführen, da nur so das Gift der Nachresorption aus dem Magen - Darmkanal entzogen werden kann (25).

Die Atropingabe darf nur nach Beseitigung der akuten Sauerstoffmangelerscheinungen erfolgen, da sonst die Gefahr des Kammerflimmerns besteht.

Es wird beim Erwachsenen die Gabe von 2-5 mg Atropin empfohlen die alle 10 - 15 Minuten bei Bedarf wiederholt werden kann (20, 25).

Atropin kann solange gegeben werden, bis leichte Zeichen einer Überdosierung bemerkt werden (27).

Im Gegensatz dazu darf die Gabe von Reaktivatoren nur streng nach Vorschrift erfolgen. In der Vergangenheit wurde viel über die Effektivität und Schädlichkeit von Toxogonin diskutiert, und auf die Gefahr der Überdosierung hingewiesen (10, 11, 14, 19, 25, 30, 36).

Heute wird folgende Dosierung empfohlen:

5 Minuten nach Atropingabe 250 mg Toxogonin langsam i.v. oder i.m. injizieren.

Bei schweren Vergiftungen kann jeweils nach 2 Stunden die Dosis 1 - 2 mal wiederholt werden (25).

Toxogonin sollte nur in den ersten Stunden nach Giftaufnahme gegeben werden, da durch den Alterungsprozeß die Reaktivierbarkeit gehemmter Cholinesterasen rasch abnimmt (8).

Als weitere Therapiemaßnahme wird von einigen Autoren die Gabe von Frischblut vorgeschlagen.

So berichtet Goebel von einer schweren Metasystoxvergiftung, bei der am 10. Tage Bluttransfusionen vorgenommen wurden.

Sofort nach den Transfusionen trat eine entscheidende Besserung ein (16).

Auch Boelcke berichtet von einer schweren E 605 Vergiftung, bei der am 5., 8. und 19. Krankheitstage Bluttransfusionen durchgeführt wurden.

Nach jeder Transfusion trat eine deutliche Besserung des klinischen Bildes ein und die Aktivität der Erythrozytencholinesterase konnte angehoben werden.

Nach der letzten Transfusion kam es zur Spontanatmung und die Atropingabe konnte beendet werden (2).

Knolle dagegen ist der Meinung, daß Blutaustauschtransfusionen sinnlos sind, da die Menge des ausgetauschten Blutes

1. zu gering ist, um die Cholinesterasewerte zu steigern,
2. die Cholinesterase durch Nachresorption und Umverteilung erneut gehemmt wird.

Auch Worell ist der Meinung, daß Bluttransfusionen keinen Einfluß auf den Cholinesterasewert haben (55). Boelcke und Mitarbeiter dagegen sagen, daß die Austauschtransfusionen zumindest den unphysiologischen Acetylcholin Spiegel im Blut beseitigen.

Auffallend ist, daß sowohl bei Goebel als auch bei Boelcke und Mitarbeitern eine entscheidende Besserung nach den Austauschtransfusionen, die zu einem späteren Zeitpunkt nach Giftaufnahme wie z. B. am 10. und 19. Tag gegeben wurden, auftrat.

Zu diesem Zeitpunkt fand keine Nachresorption von Alkylphosphaten mehr statt, und somit kein erneutes Einschwemmen von Esterasehemmstoff in die Blutbahn, sodaß die zugeführte Cholinesterase erhalten blieb.

Günther und Mitarbeiter berichten von einer schweren E 605 Vergiftung, wobei der Patient fast täglich 500 ml Frischblut erhielt, die Serumcholinesterase aber am 22. Tag nur 7 % der Norm betrug.

Man mußte also annehmen, daß noch Hemmstoffe der Cholinesterase im Blut vorhanden waren. Man wies dies nach, indem man dem Patienten gereinigte Cholinesterase injizierte und den Abfall der Aktivität maß.

Diese Methode ist ein empfindlicher Nachweis des Cholinesterasehemmstoffes im Blut (18).

Die Einführung von gereinigter Cholinesterase in die Therapie der Alkylphosphatintoxicationen wird von Okonek als unwirksam abgelehnt, da die gereinigte Cholinesterase schon im Blut inaktiviert wird und somit gar nicht erst an die neuro - neuronalen bzw. neuromusculären Synapsen gelangt (41).

Ist im Blut kein Esterasehemmstoff mehr vorhanden und bereits eine spontane Aktivität wiedergekehrt, läßt sich die Enzymaktivität weiter steigern.

Die Transfusion von Frischblut ist aber der Injektion von gereinigter Cholinesterase vorzuziehen, da 500 ml Frischblut 6 x mehr Aktivität enthalten, als eine Ampulle gereinigte Cholinesterase (41).

Bei der Therapie sollte auch berücksichtigt werden, daß von den benötigten Sedativa Benzodiazepine die Cholinesteraseaktivität significant steigern (13). Sedativa aus der Phenothiazinreihe hingegen eine zusätzliche Hemmung der Cholinesterase verursachen können (24).

Zusätzlich wurde seit dem Jahre 1974 die Hämo-perfusion mittels beschichteter Aktivkohle in die Behandlung der Alkylphosphatvergiftungen eingeführt (39), um die Elimination des Giftstoffes zu beschleunigen.

Hierbei nutzt man die bekannten Eigenschaften der Aktivkohle, hydrophile und auch lipophile Substanzen zu binden (56), was auch zu peroraler Kohlegabe bei anderen Vergiftungen führt.

Zur erfolgreichen Hämo-perfusionsbehandlung bedarf es folgender Voraussetzungen (47):

1. die Konzentration des Toxins im Blut muß hoch sein
2. die Eiweißbindung des Toxins muß niedrig sein
3. die Verteilung des Toxins im Blut und Gewebe darf nicht zugunsten des Gewebes verschoben sein
4. bei Senkung des Toxinspiegels im Blut (Hämo-perfusion) muß das Toxin aus dem Gewebe freigesetzt werden.

Bei Versuchen, die Hämo-perfusion zur Senkung des Alkylphosphatspiegels im Blut in vitro und in vivo heranzuziehen (39), wurde heparinisiertes Humanblut mit einer bei Vergiftungen vorgefundenen Konzentration von Alkylphosphaten versetzt.

Die gemessenen Clearancewerte wurden nach Passage der Hämo-perfusionssäule (beschichtete Aktivkohle) und der Hämodialysenspule bestimmt. Es zeigte sich hierbei, daß die Konzentration lipophiler Substanzen wie z. B. E 605 nicht durch die Hämodialyse, wohl aber durch Hämo-perfusion gesenkt werden konnte.

Bei anderen lipo- und hydrophilen Substanzen (z. B. Metasystox, Roxlon u.a.), waren beide Verfahren wirkungsvoll, jedoch ließen sich durch Hämo-perfusion die besseren Clearancewerte erzielen.

Die Anwendung der Hämo-perfusionsmethode bei Patienten einmal mit schweren Nitrostigminintoxikation und zum anderen mit Roxlon und Metasystoxvergiftungen, ergaben starke Senkungen der Insecticide im Blut. Parallel zum Absinken der Konzentration des Giftes ging die Besserung der klinischen Symptomatik.

Okonek schlägt daher vor, die Hämo-perfusionsbehandlung in die Routinetherapie schwerer Vergiftungsfälle zu übernehmen, schränkt jedoch ein, daß die Absorption physiologischer Blutbestandteile (Thrombozyten) ein limitierenden Faktor der Behandlung sein kann.

Atropin:

Die Atropingabe während der Therapie ist - wegen der vom Grade der Intoxikation abhängigen benötigten Menge - generell nicht festzusetzen.

Die angewandte Dosierung muß individuell abgestimmt werden. Es wird z. B. von einer Alkylphosphatvergiftung berichtet, die einer Atropindosis von 11.443,5 mg bedurfte (21).

Auch von anderen Autoren wird von der entscheidenden Notwendigkeit gesprochen, die normale Dosis für Atropin um ein Vielfaches zu überschreiten.

Ein festes Schema für die Atropindosierung läßt sich, nach Meinung von W. Kunst (31) und anderen nicht aufstellen. Sie sollte sich nach dem Gesamtbild der Symptome ausrichten, unter besonderer Beachtung der Feuchtigkeit der Atemwege (31).

Die Atropinmenge von 5 mg kann solange in 5 - 15 minütigen Abständen weiter gegeben werden, bis sich Zeichen einer leichten Atropinwirkung an einer rosigen Hautfarbe, der Abnahme der Speichelsekretion, einer Tachycardie und der Beseitigung der Miosis feststellen lassen (27).

Toxogonin:

Toxogonin hebt die nicotinartigen sowie einen Teil der zentralnervösen Symptome auf.

Toxogonin ist allerdings nicht bei allen Alkylphosphaten wirksam und so wurden - nach Einführung des Toxogonins in die Behandlung - immer wieder verschiedene Meinungen diskutiert:

- a) ob Toxogonin überhaupt eine Wirkung hat,
- b) ob Toxogonin nicht zusätzlich die Cholinesterase hemmt (12).

Dabei wurden immer wieder Beispiele angeführt, die den Erfolg oder Mißerfolg der Toxogoninbehandlung bestätigen (10).

Außerdem wurde über Leberschäden berichtet, die auf die Behandlung von Alkylphosphatvergiftungen mit Toxogonin zurückgeführt wurden.

Von diesen Autoren wurde daraufhin nur noch eine Atropinbehandlung bei Alkylphosphatvergiftungen durchgeführt (14).

Andere Autoren machen eine Toxogoninüberdosierung für die Schäden verantwortlich (1).

Nach weiteren Tierversuchen wurde allerdings geklärt, daß die Alkylphosphate eine direkte hepatotoxische Substanz darstellen und die Schäden nicht auf die Esterasereaktivatoren zurückzuführen sind (3).

Die Leberfunktionsstörungen wurden auch als Folge der Hypoxie angesehen. Auf Grund von Tierversuchen wurde die Kombination von Hypoxie und Acidose für die oft schweren Leberschäden bei Nitrostigminvergiftungen verantwortlich gemacht (42).

Da die verschiedenen Alkylphosphate sehr unterschiedlich durch Oxime antagonistisch beeinflussbar sind, im folgenden eine kurze Übersicht, die die Reaktivierbarkeit der verschiedenen Alkylphosphate betrifft (27).

(siehe hierzu Tabelle VII)

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung der Dimethoatvergiftung mit Toxogonin geboten, da nach Tierversuchen von Hahn und Henschler eine hohe Toxogonin-gabe zu einer zusätzlichen Hemmung der Cholinesterase führte (19).

Dies wurde von anderen Autoren bestätigt (46).

Auch Klimmer weist in seinem Buch auf die Gefahr der Toxogoninüberdosierung hin (25).

Eine Verschlechterung der Symptomatik wurde bei den 4 mit Toxogonin behandelten Dimethoatvergiftungen nicht beobachtet.

Es handelte sich bei diesen 4 Vergiftungen um besonders schwere Vergiftungsfälle, von denen 3 Patienten verstarben.

Tabelle VII

Übersicht über einige handelsübliche phosphororganische Insecticide und ihre Toxizität im Tierversuch.

Die LD₅₀ bezieht sich jeweils auf die akute orale Toxizität bei der Ratte;

sie kann, je nach Reinheitsgrad der Substanz, Lösungsmittel und Geschlecht der Tiere schwanken (nach Klimmer (25), 1964).

Die Gruppeneinteilung erfolgt nach der antagonistischen Beeinflussbarkeit der Gifte durch Oxime und Atropin im Tierversuch (19) 1969.

1. Sehr gute antagonistische Beeinflußbarkeit

Gruppenname	Handelsname	LD ₅₀ in mg/kg
Parathion	E 605, E 605 forte Tolidol-01, P-O-X, Vitrex, Eftol	6 bis 15
Disulfoton	Disyston-Granulat	12,5
Fensulfothion	Terracur P	
Formothion ⁺	Alfix, Antion	250
Phosphamidon	Delicia-Dimecron Dimecron	16 bis 20

+ = Formothion wäre nach anderen experimentellen Befunden
(57, 11) in die dritte Gruppe einzustufen.

2. Gute antagonistische Beeinflußbarkeit

Methyl-Parathion	E 605 Staub ME 605 Spritzpulver	14 bis 42
Demeton-O	Metasystox R	56 bis 80
Methylsulfoxid	E 605 combi (+ 17,5 % Parathion)	
Azinphos-methyl	Gusathion-Spritzpulver Gusathion MS (+ Demeton-O-methyl)	17 bis 80
Azinphos-äthyl	Gusathion H Gusathion K forte	18
Sulfotepp	Bladafum	5
Mevinphos	PD ⁵ ; PD ⁵ KG	4 bis 7
Phosdrin	Shellphosdrin 50 Loanid	

<u>Gruppenname</u>	<u>Handelsname</u>	<u>LD₅₀ in mg/kg</u>
Dichlorvos	Dedevap, Nogas	60 bis 80
DDVP	Spritzzi, Terrasan	
Trichlorphon	Dipterex	450 bis 625

3. Geringe antagonistische Beeinflußbarkeit:

Dimethoat	Dimethoat, Perfektion	250 bis 350
	Rogar, Roxion	
Demeton-O-methyl	Metasystox	40
Diazinon	Basudin	108 bis 225
	Exodin	
Medathion	Alaxon Neu	400 bis 2100
	Delicia Stäubol	
	Malathion	
Triamphos	Wepsyn 155 Spritzmittel	20
	PFU 26	
Fenitrothion	Polithion - Emulsion	200 bis 500
	Dimecron-combi	
	(+ Phosphanidon)	
Fenthion	Lebaycid-Emulsion	241 bis 316
	Mercaptos	
	Baytex	

Mortalität:

Bezüglich der Mortalität der Patienten in unserem Krankengut ergab sich, daß von 45 Patienten 4 Patienten verstorben sind.

Insgesamt sind von 98 parathion - und nicht parathion-haltigen Alkylphosphatvergiftungen 16 Patienten verstorben (entsprechend ca. 16 %).

Dieser Prozentsatz liegt wesentlich unter den Angaben von Leuzinger und Pasi, die nach einer Auswertung von 536 Alkylphosphatvergiftungen die Gesamtlethalität mit 33 % angeben (33).

In dieser Angabe sind allerdings Vergiftungsfälle an Kindern mit einbezogen.

In der Mainzer medizinischen Klinik wurde im gesamten Zeitraum kein Kind mit einer Alkylphosphatvergiftung eingeliefert.

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 36,2 Jahren und somit niedriger, als das der 4 verstorbenen Patienten, das bei 46,5 Jahren lag.

Ein Patient verstarb mit 27 Jahren. Er hatte verschiedene Insecticide in großer Menge eingenommen.

3 Patienten verstarben innerhalb der ersten 34 Stunden an einer nicht zu behebenden Kammerbradycardie und einem Blutdruckabfall.

Der 4. Patient (Nr. 28) verstarb erst am 6. Tag, nachdem ein Tag zuvor eine sichtbare Besserung beobachtet wurde.

Alle modernen Möglichkeiten der Intensivtherapie waren in diesen Fällen erfolglos.

Der Tod durch plötzliches Herz- und Kreislaufversagen ist ein ungeklärtes Problem bei Alkylphosphatvergiftungen. Während früher und heute die Patienten ohne die Möglichkeit der künstlichen Beatmung an ihrer Ateminsuffizienz starben, werden durch die Möglichkeit der künstlichen Beatmung viele Patienten über dieses Stadium gerettet und daher erst durch spätere Komplikationen, wie Herz- und Kreislaufversagen gefährdet. So wird z. B. von einem Fall einer E 605 - Vergiftung berichtet, der plötzlich am 23. Tag an Herz- und Kreislaufversagen verstarb, nachdem 1 Tag zuvor die künstliche Beatmung abgesetzt werden konnte (43).

Ob bei dem Abbau der Alkylphosphate Metabolite entstehen, die eine direkte toxische Wirkung auf das Herz haben, ist ungeklärt. Außerdem ist die Frage offen, ob die Alkylphosphate selbst eine direkt cardiotoxische Wirkung haben (54).

Schlußfolgerung:

Aus allen Therapievorschlügen ergibt sich kein verbindliches Therapieeschema.

Die wirkungsvollste medikamentöse Elementarbehandlung besteht im Moment in der kombinierten Gabe von Atropin und Toxogonin (24).

Entscheidungen über eine weiterführende Therapie bleiben dem Einzelfall jeweils vorbehalten.

Die Erfahrungen vieler Autoren auf diesem Gebiet der Vergiftungen ermöglichen heute, den Patienten über das akute Stadium hinwegzubringen.

Ungeklärt ist nach wie vor die Ursache des bei den nicht-parathionhaltigen Phosphororganischen Insecticiden späten Auftretens eines oftmals therapieresistenten Herz - und Kreislaufversagens. Die Diskussion um die Gabe von Frischblut zu einem Zeitpunkt, da keine Cholinesterasestoffe im Blut mehr nachgewiesen werden, sollte nicht unberücksichtigt bleiben. Der Gebrauch von Obidoxim, der von einigen Autoren widersprüchlich bewertet wird, stellt meines Erachtens ebenfalls eine therapeutische Möglichkeit dar, je nach Art der Vergiftung die Prognose zu bessern. Zudem sollten die Erfahrungen mit der Hämo-perfusion genutzt werden.

Einen großen Beitrag zur Therapie leistet zweifellos die moderne Intensivpflege, die auf den Erhalt vitalen Funktionen beschränkt, unverzichtbarer Bestandteil bleibt.

Die letztlich erfolgreiche Anwendung der verfügbaren Pharmaca, sowie der in Erprobung befindlichen, müssen in weiteren Untersuchungen gesichert werden.

Ständige Neu - und Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Insecticidforschung geben Anlaß zu der Befürchtung, daß in Zukunft hohe Anforderungen an die therapeutischen Bemühungen bei Vergiftungsfällen gestellt werden.

Hierbei wäre Überlegenswert, ob bei Anwendungserlaubnis neuartiger Insecticide, der Industrie in Zukunft Auflagen zur Entwicklung entsprechender Antidote gemacht werden, oder von diesen die Unterstützung entsprechender Forschungsprojekte gesetzlich verlangt werden sollte.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Zeitraum von 1966 bis 1975 wurden in der Universitätsklinik Mainz 45 Patienten im akuten Vergiftungen durch nicht parathionhaltige phosphororganische Insecticide behandelt. Eine retrospektive Analyse dieser Vergiftungsfälle zeigt eine Mortalität von 9 %, aus einem Krankengut mit leichter bis hin zu schwerster Vergiftungssymptomatik. Neben den allgemeinen Richtlinien der Intensivtherapie, sowie schneller und ausreichender Dekontamination, wurde therapeutisch Atropin und Toxogonin eingesetzt. Die Therapieerfolge waren gut, wobei die manchmal in späteren Stadien der Vergiftung einsetzende Verschlechterung der Herz - und Kreislauffleistung, sowie die erneute Verstärkung der Vergiftungssymptomatik teilweise den Krankheitsverlauf erheblich komplizierten.

Da die Zahl der Vergiftungsfälle im Verhältnis zur Vielzahl der angewandten Insecticide nicht sehr groß ist, ergibt sich keine Möglichkeit, Wirksamkeitsunterschiede der einzelnen Insecticide hinreichend genau zu beschreiben. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Frage der quantitativen Kontamination nur selten absolut sicher geklärt werden kann. Es ist die Tendenz erkennbar, daß die Toleranzbreite des menschlichen Organismus gegenüber Vergiftungen, mit Metasystox, größer ist, als gegenüber Roxion.

Die von anderen Autoren beschriebenen Therapiemaßnahmen wie Bluttransfusionen, zur Anhebung der Cholinesterase und Gabe von gereinigter Cholinesterase bilden kein mögliches Äquivalent zu der beschriebenen "Primärtherapie". Ihre eindeutige Wirksamkeit konnte bisher nicht sicher belegt werden.

Eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten stellt die Hämoperfusion dar.

Ihr Wert in der Behandlung von Vergiftungen mit phosphororganischen Insecticiden wird - nach Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen - beurteilt werden müssen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Barckow, u.a.
"Zur Behandlung der schweren Parathion - E 605 Vergiftung mit dem Cholinesteraseaktivator Obidoxim"
Arch. Toxikol. 24, 133 - 146 (1969)
2. Boelcke, G., N. Butigan, H. Davar, W. D. Erdmann, J. W. Gaaz, W. Nenner
"Neue Erfahrungen bei der Toxikologisch kontrollierten Therapie einer ungewöhnlich schweren Vergiftung mit Nitrostigmin (E 605 forte^R)"
Dtsch. med. Wschr. 95, 2516 - 2520 (1970)
3. Boelcke, G., J. W. Gaaz
"Zur Frage der Lebertoxizität von Nitrostigmin (E 605 forte^R) und Obidoxim (Toxogonin) an Hunden"
Arch. Toxikol. 26, 93 - 101 (1970)
4. Brecht, K.
"Muskelphysiologie"
Aus Keidel, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Thieme Verl. Stuttgart, 300
5. Erdmann, W. D.
"Die Vergiftung durch Pflanzenschutzmittel und ihre Behandlung"
Jahrbuch für Ärztliche Fortbildung 8, 218 - 226 (1960)
6. Erdmann, W. D.
"Klinische Erfahrungen mit dem Antidot Pyridin - 2 - aldoxim - methojodid (PAM) bei E 605 Vergiftungen"
Dtsch. med. Wschr. 85, 1013 - 1015 (1960)
7. Erdmann, W. D.
"Vergleichende Untersuchung über das Penetrationsvermögen einiger esterasereaktivierender Oxime in das zentrale Nervensystem"
Arzneimittelforschung 15, 135 - 139 (1965)

8. Erdmann, W. D., R. Zech, D. Franke
 "Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit von Ester-
 asereaktivatoren bei der Vergiftung mit Dimethoat"
 Arzneimittelforschung 16, 492 - 494 (1966)
9. Erdmann, W. D.
 "Antidot bei Alkylphosphatvergiftungen"
 Arch. Toxikol. 24, 30 - 40 (1968)
10. Erdmann, W. D., M. v. Clarmann
 "Ein neuer Esterasereaktivator für die Behandlung von
 Vergiftungen mit Alkylphosphaten"
 Dtsch. med. Wschr. 88, 2201 - 2206 (1963)
11. Erdmann, W. D., L. Lendle
 "Vergiftungen mit esteraseblockierenden Insecticiden
 aus der Gruppe der organischen Phosphorsäureestern
 (E 605 und Verwandte)"
 Ergebnisse inn. Med. u. Kinderheilkunde 10, 104 - 184
 (1958)
12. Clarmann M.v., W.D. Erdmann, u.a.
 "Die Frage der Oximtherapie bei Alkylphosphatvergiftungen"
 Dtsch. Ärztebl. 64, 1644 - 1645 (1967)
13. Farago, E., G. Takuts
 "Effect of Diazepin Derivatives on Cholinesterase
 Activity"
 Arch. Toxikol. 32, 241 - 243 (1974)
14. Gaisberg, M. v., K. Dieterle
 "Organ - Parenchymschäden nach E 605 Vergiftungen bzw.
 hochdosierter Toxogoninbehandlungen"
 Dtsch. Ärztebl. 64, 1791 - 1796 (1967)
15. Gazzard, B. G., R. A. Willson, M. J. Weston
 "Charcoal haemoperfusion for paracetamol"
 Brit. J. clin. Pharmacol. I, 271 - 275 (1974)
16. Goebel, R., R. Zeichen, W. Gießauf
 "Eine schwere Vergiftung mit dem Insecticid
 Metasystox R"
 Wien med. Wschr. 119, 649 - 651 (1969)

17. Grob, D.
 "Anticholinesterase intoxication in man and its treatment"
 In: Cholinesterase and anticholinesterase agents
 Hdbch. exptl. Pharmacol. Ergänzungswerk, Vol. 15,
 Chap. 22, G. B. Koelle (Hrsgb). Springer Verlag Berlin
 1963, 989 - 1027

18. Günther, R., A. Dönhardt, K. Altland, M. Jensen, H. W. Goedde
 "Alkylphosphatintoxikation"
 Med. Klin. 66, 785 - 788 (1971)

19. Hahn, H. L., D. Henschler
 "Zur Reaktivierbarkeit phosphorylierter Cholinesterasen
 durch Obidoximchlorid (Toxogonin) in vivo"
 Arch. Toxikol. 24, 147 - 163 (1969)

20. Herkel, L., P. Oettel, J. Knolle, A. v. Ungern Sternberg,
 H. P. Schuster, P. Baum
 "Beitrag zu Verlauf und Behandlung schwerer Alkyl-
 phosphatvergiftungen"
 Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 873 - 876 (1968)

21. Hopmann, G., H. Wanke
 "Höchst dosierte Atropinbehandlung bei schwerer Alkyl-
 phosphatvergiftung"
 Dtsch. med. Wschr. 42, 2106 - 2108 (1974)

22. Juhl, E.
 "Deaths from Phosphostigmine Poisoning in Denmark"
 Dan. med. Bull. 18, Suppl. I, 1 - 112 (1971)

23. Jukes, Thomas H.
 "Insecticides in Health, Agriculture and the Environment"
 Naturwissenschaften 64, 6 - 16 (1974)

24. Karczmar A. G., F. Usdin, J. H. Wills
 "Anticholinesterase"
 In: International Encyclopedia of Pharmacology and
 Therapeutics, Sect. 13
 Vol. 1, Oxford, N.Y., Toronto, Sidney, Braunschweig,
 Pergamon Press 1970

25. Klimmer, O. R.
"Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel -
Abriß einer Toxikologie und Therapie von Vergiftungen"
Hundt Verlag 1971, 7 - 46
26. Knolle, J.
"Die klinische Bedeutung der Cholinesterasebestimmung im
Blut bei akuten Intoxikationen mit phosphororganischen
Insecticiden"
Klin. Wschr. 48, 1157 - 1168 (1970)
27. Knolle, J.
"Diagnose und Behandlung von Vergiftungen mit phosphor-
organischen Insecticiden"
Therapiewoche 20, 414 -419 (1970)
28. Knolle, J., P. Baum, L. Herkel, H. Schönborn u.a.
"Diagnostische und prognostische Bedeutung der Cholin-
esterasebestimmung bei akuten Vergiftungen mit phosphor-
organischen Insecticiden"
Wiederbelebung - Organersatz - Intensivmedizin 16,
Suppl. I, 241 - 245 (1969)
29. König, J., J. Hynie, K. Kacl
"Tödliche suicidale Malathion - Vergiftung"
Arch. Toxikol. 22, 129 - 136 (1966)
30. Kuni H., E.H. Graul
Dtsch. Arztebl.⁶⁴, 1484 (1967)
31. Kunst, H., W. Collard, R. Heitmann, W. Möbius, U. Ritter
"Über die Behandlung von Alkylphosphatvergiftungen"
Dtsch. med. Wschr. 95, 2513 - 2516 (1970)
32. Lüderitz, B., G. Boelcke, J. W. Gaaz, H. Schmidt,
G. Riecher
"Wiederholte kriminelle Vergiftung mit Nitrostigmin
(E 605 forte)"
Dtsch. med. Wschr. 99, 529 - 533 (1974)

33. Leuzinger, S., A. Pasi, R. Dolder
"Synoptische Auswertung von 536 Alkylphosphatver-
giftungen"
Schweiz med. Wschr. 101, 563 - 570 (1971)
34. Mehncke, K. H., Oettel, H.
"Mikromethode zur Bestimmung der Acetylcholinesterase-
aktivität in Erythrozyten und Plasma von Mensch und Tier"
Arch. Toxikol. 21, 321 - 332 (1966)
35. Namba, T., C. T. Nolte, J. Jackrel, D. Grob
"Poisoning Due to Organophosphate Insecticides"
Amer. J. Med. 50, 475 - 492 (1971)
36. Oettel, H.
"Erfahrungen einer Giftinformationsstelle"
Dtsch. Ärztebl. 64, 2787 - 2791 (1967)
37. Oettel, H.
"Zur Frage der Toxogoninwirkung bei verschiedenen
Alkylphosphaten"
Dtsch. Ärztebl. 64, 1646 (1967)
38. Okonek, S.
"Haemoperfusion mit beschichteter Aktivkohle zur Behand-
lung akuter Intoxikationen durch Arzneimittel, Pflanzen-
schutzmittel, oder Pilze I"
Med. Klin. 71, 1120 - 1124 (1976)
39. Okonek, S.
"Haemoperfusion mit beschichteter Aktivkohle zur Behand-
lung akuter Intoxikationen durch Arzneimittel, Pflanzen-
schutzmittel, oder Pilze II"
Med. Klin. 72, 862 - 866 (1977)
40. Okonek, S., F. W. Albert
"Elimination von Alkylphosphaten durch Haemoperfusion:
Experimentelle Untersuchungen und Befunde aus der Human-
kasuistik"
Anaesthesist 25, 572 - 578 (1976)

41. Okonek, S., G. Boelcke
 "Aktuelle Gesichtspunkte zur Intoxikation durch
 Alkylphosphate"
 Internist 16, 123 - 130 (1975)
42. Okonek, S., G. Boelcke
 "Hyperventilation zur Vermeidung von Störungen der
 sekretorischen Leberfunktion im Initialstadium der
 Nitrostigmin - Vergiftung an Ratten"
 Arch. Toxikol. 28, 24 - 38 (1971)
43. Okonek, S., H. Kilbinger
 "Determination of Acetylcholine, Nitrostigmine and
 Acetylcholinesterase Activity in Four Patients with
 Severe Nitrostigmine (E 605 forte) Intoxication"
 Arch. Toxikol. 32, 97 - 108 (1974)
44. Prinz, H. J.
 "Therapie akuter Alkylphosphatvergiftungen"
 Dtsch. Ärztebl. 64, 1845-1849 (1967)
45. Prinz, H. J.
 "Vergiftungen mit Alkylphosphaten"
 Wiederbelebung - Organersatz - Intensivmedizin Suppl. I (1967)
46. Sanderson, D.M.
 Timing of Therapy in Experimental Poisoning with
 Organophosphorus Compounds.
 J. Pharm. Pharmacol. 17, 124-5 (1965)
47. Seyffart, G.
 "Giftindex, Dialyse und Haemoperfusion bei Vergiftungen"
 Fresenius - Stiftung, Bad Homburg v.d.H. 1975
48. Schmidt, Grützmaker
 "Spätreaktionen von Atmung und Kreislauf"
 Arch. Toxikol. 24, 30 - 40 (1968)
49. Schuster, H. P.
 "Häufigkeit und Therapie vitaler Funktionsstörungen
 bei exogenen Intoxikationen"
 Dtsch. med. Wschr. 96, 851 - 858 (1971)

50. Schuster, H. P., P. Baum, W. Poeplav, H. Schönborn,
H. E. Brodersen
"Art, Häufigkeit und Therapie von Komplikationen bei
exogenen Intoxikationen"
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76, 956 (1970)
51. Töppich, E., H. Ackermann, K. Vetter, O. Fischer
"Klinik, Verlauf und Therapie einer Methylparathion-
vergiftung"
Dtsh. Ges. Wesen 19, 1213 - 1218 (1964)
52. Wendt, F.
"Diagnostische Bedeutung der Cholinesterase"
Therapiewoche 16, 1248 - 1250 (1966)
53. Wiesmann
"Organic Pesticides in the Environment"
Allg. Forstzeitschrift 20, (1965)
54. Willems, J., P. Vermeere, J. Rolly
"Some Observations on Severe Human Poisoning with
Organophosphate Pesticides"
Arch. Toxikol. 28, 182 (1971)
55. Worrel, C. L.
"The Management of Organophosphate Intoxication"
Southern Medical Journal 3, 335 - 339 (1975)
56. Yatsidis, H.
"A convenient haemoperfusion micro - apparatus over
charcoal for the treatment of endogenous and exogenous
intoxications"
Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. 1, 83 - 87 (1964)
57. Zech, R., W. D. Erdmann, H. Engelhard
"Grenzen der Therapie mit Oximen bei Vergiftungen mit
insecticiden Alkylphosphaten"
Arzneimittelforschung 17, 1196 - 1202 (1967)

L E B E N S L A U F

Am 10. Januar 1951 wurde ich in Limburg/Lahn als Tochter des Röntgenfacharztes Dr. med. Walter Heep und seiner Frau Ilse geb. Voss geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und der Marienschule Limburg legte ich im Sommer 1970 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1971 wurde ich an der Universität Mainz zum Studium der Humanmedizin zugelassen, bestand dort im Sommer 1973 das Physikum und wechselte danach für zwei Semester zur Philipps-Universität in Marburg über. Das Staatsexamen legte ich an der Universität Mainz im Sommersemester 1977 mit der Note " sehr gut " ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich in der Kinderklinik Wiesbaden, der Inneren Abteilung des Marienkrankenhauses Hamburg und der Chirurgischen Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden angestellt.

Meine Approbation erfolgte zum 30. September 1978.

Seit dem 1. November 1978 bin ich als Assistenzärztin in der Kinderklinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden tätig.

Seit November 1975 bin ich mit dem Arzt Dr. med. Detlef Frohneberg verheiratet.

Mainz, am 10. Dezember 1978

Irmgard Frohneberg - Heep

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 061 31/9 35 70 + Kirschgarten 3, Telefon 061 31/9 62 02
6500 Mainz

